

**RODICA
GHIURU**

**CRISTINA-MARIA
GAVRILESCU**

**CRÂNGUȚA
PARASCHIV**

**CURS
DE SEMIOLOGIE ȘI
PATOLOGIE MEDICALĂ
Hematologie**

II 383.994

**Editura "Gr. T. Popa", U.M.F. Iași
2005**

BIBL. CENTR. UNIV.
„M. EMINESCU” IAȘI

II 383. 994

**RODICA
GHIURU**

**CRISTINA MARIA
GAVRILESCU**

**CRÂNGUȚA
PARASCHIV**

458017

CURS DE SEMIOLOGIE ȘI PATOLOGIE MEDICALĂ

HEMATOLOGIE



409847
B.C.U. IASI

Editura „Gr.T.Popa”, U.M.F. Iași
2005

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

GHIURU, RODICA

Curs de semiologie și patologie medicală: hematologie.

/Rodica Ghiuru, Cristina Maria Gavrilescu, Crânguța Paraschiv – Iași:

Editura Gr. T. Popa, 2005.

Bibliogr.

ISBN 973-7906-67-5

I. Gavrilescu, Cristina Maria

II. Paraschiv, Crânguța

616.15

© Rodica Ghiuru, Cristina Gavrilescu, Crânguța Paraschiv:
Curs de semiologie și patologie medicală: hematologie

Referenți științifici: Prof. univ. dr. G.I. Pandele
Prof. univ. dr. Carmen Dorobăț
Conf. univ. dr. Ecaterina Hanganu
Conf. univ. dr. V. Ambăruș
Șef. lucr. dr. C. Dănăilă

Coperta și prepress: ing. S. Popescu

Editura „Gr. T. Popa”

Universitatea de Medicină și Farmacie Iași

Str. Universității nr. 16

Toate drepturile asupra acestei lucrări aparțin autorului și Editurii „Gr.T.Popa” Iași. Nici o parte din acest volum nu poate fi copiată sau transmisă prin nici un mijloc, electronic sau mecanic, inclusiv fotocopiere, fără permisiunea scrisă din partea autorului sau a editurii.

Tiparul executat la Tipografia Universității de Medicină și Farmacie "Gr. T. Popa" Iași,

str. Universității nr. 16, cod. 700115, Tel. 0232 267798 int. 231, Fax 0232 211820

Prefață

Bolile sistemului hematopoietic, care sunt deseori o reflectare a patologiei altor aparate și sisteme, pun probleme de o complexitate aparte.

Ne-am străduit să realizăm în această lucrare o prezentare didactică a noțiunilor clasice de semiologie hematologică și apoi a celor mai frecvente boli ale sângelui cu care se confruntă medicul practician.

Am căutat să oferim astfel un ghid de orientare în diagnosticul și tratamentul afecțiunilor hematologice care să fie de folos atât studenților în medicină, cât și medicilor stagiari, rezidenți și specialiști în discipline medicale.

S-au făcut de asemenea referiri speciale și s-au subliniat problemele cu care se confruntă medicii din specialitățile chirurgicale și chiar medicii dentiști în tratamentul bolnavilor cu afecțiuni hematologice.

Informațiile clasice au fost îmbinate într-un mod sintetic cu cele mai recente realizări în domeniu.

Au fost abordate pe tot parcursul cărții și particularități ale copiilor, dar mai ales ale pacienților vârstnici cu patologie hematologică.

Mulțumim tuturor celor care ne-au oferit sprijinul și susținerea în realizarea acestei cărți.

Autorii.

Cuprins

Capitolul I

Particularități ale foii de observație în afecțiunile hematologice	1
--	---

Capitolul II

Explorările complementare ale seriei eritrocitare	9
---	---

Capitolul III

Sindromul anemic	19
Clasificarea anemiilor	22

Capitolul IV

Anemii hipocrome	25
Anemia feripriva	25
Anemia din afecțiunile cronice	39
Anemii refractare	41

Capitolul V

Anemii normocrome normocitare	44
-------------------------------------	----

Capitolul VI

Anemii hemolitice	49
1. Definiție, generalități, clasificare, diagnostic	49
2. Anemii hemolitice ereditare prin defecte membranare	58
- Sferocitoza ereditară	58
- Eliptocitoza, acantocitoza	62
3. Anemii hemolitice ereditare prin anomalii enzimatice	62
- Deficitul de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază	63
- Deficitul de piruvat-kinază	65
4. Anemii hemolitice ereditare prin anomalii ale hemoglobinei	66
a. Hemoglobinopatii structurale	68
- Hemoglobinopatia S	68
b. Hemoglobinopatii cantitative	72
- Talasemiile	72
5. Anemiile hemolitice dobândite	77
a. Anemii hemolitice imune	77
- Hemoglobinuria paroxistică nocturnă	78
b. Anemii hemolitice imunologice	81
- Anemii hemolitice autoimune	81
- Anemii hemolitice izoimune	86
- Anemii hemolitice imunalergice	89
c. Anemii hemolitice dobândite nonimune	91

Capitolul VII

Anemii megaloblastice	97
1. Anemii prin deficiențe de vitamina B12	99
- Anemia Addison Biermer	102
2. Anemii prin carența de acid folic	109
3. Anemii prin tulburări ale metabolismului vitaminei B12 și al folatilor	112
4. Macrocitoza fără anemie asociată	113

Capitolul VIII

Anemii mixte.....	115
--------------------------	------------

Capitolul IX

Seria albă.....	119
1. Investigații paraclinice	120
2. Leucopenia.....	123
3. Leucocitoza.....	126
4. Eozinofilia.....	128
5. Limfocitoza.....	130

Capitolul X

Leucemii.....	133
1. Leucemia acută limfoblastică	137
2. Leucemia acută mieloblastică.....	142
3. Tratatamentul leucemiilor acute.....	147
4. Particularitățile leucemiilor acute la vârstnici.....	154
5. Leucemia limfatică cronică.....	155

Capitolul XI

Sindroame mieloproliferative.....	167
1. Policitemia vera	168
2. Leucemia mieloidă cronică.....	179
3. Trombocitemia esențială.....	191
4. Osteomielofibroza.....	194

Capitolul XII

Limfoame maligne	201
1. Boala Hodgkin.....	201
2. Limfoame maligne nonhodgkiniene.....	213

Capitolul XIII

Insuficiența medulară globală	223
--	------------

Capitolul XIV

Paraproteinemii	235
1. Mielomul multiplu.....	236
2. Forme particulare de mielom multiplu.....	243

Capitolul XV

Noțiuni despre hemostaza normală	245
---	------------

Capitolul XVI

Anomalii ale hemostazei	248
1. Purpure vasculare	256
- Telangiectazia hemoragică ereditară.....	257
- Purpura Henoch-Schönlein.....	259
2. Purpura trombocitară	265
- Trombocitopenii.....	266
- Trombocitopatii.....	275
3. Coagulopatii	277
- Hemofilia	277
- Deficiențe dobândite ale factorilor de coagulare.....	289

Bibliografie	297
---------------------------	------------

1

CAPITOLUL I

Particularități ale foi de observație în afecțiunile hematologice

Fiecare dintre etapele anamnezei poate orienta, într-un context clinic și biologic sugestiv, spre o anumită afecțiune hematologică:

I. Vârsta

La copii sunt mai frecvente: hemofilia (cu tendință importantă la hemoragii în unele situații particulare: circumcizie, erupție dentară, traumatisme minime), trombastenii Glanzmann, leucemii acute.

La adulți au o incidență mărită: anemia posthemoragică, anemia feriprivă (prin sângerări cronice cu punct de plecare genital la femei, digestiv la bărbați), poliglobulia primară, mielomul multiplu, boală Hodgkin, limfoame maligne non Hodgkiniene cu malignitate crescută, leucemii cronice

La vârstnici apar mai frecvent: anemia megaloblastică (carențială, neoplazică, post rezecție gastrică sau intestinală), purpuri vasculare, limfoame maligne non Hodgkiniene de joasă malignitate.

II. Sexul

La bărbați sunt mai frecvente bolile limfoproliferative. Hemofilia se manifestă doar la sexul masculin.

La femei sunt mai frecvente: anemia feriprivă, purpura trombocitopenică idiopatică.

III. Antecedente heredocolaterale

- prezența de accidente hemoragice la alți bărbați din familie pe linie maternă poate indica o hemofilie.
- prezența de alți membri ai familiei cu hemoliză orientează spre anemiile hemolitice cu caracter ereditar

IV. Antecedentele personale patologice legate de patologia sistemului hematopoietic. Se vor menționa:

- infecții acute și cronice ce pot induce anemii, leucopenii, trombocitopenii

- unele parazitoze (de ex.malaria, toxoplasmoza- pot determina anemie hemolitică; botriocefaloza poate induce anemie megaloblastică prin consum de vitamina B12)
- hemoragii acute (ce induc anemii posthemoragice acute) sau hemoragii cronice (ce determină anemie feriprivă)- cel mai frecvent ca menometroragii la femei, hemoragii digestive la bărbați
- tratamentele prelungite cu medicamente ce pot induce (tabel nr.1):

Tabel nr.1

hemoliză	penicilină, fenacetină, aminofenazonă, chinină, chinidină, sulfamide, clorpromazină, metildopa, izoniazidă, cloramfenicol
hemoragii cronice	aspirină, antiinflamatorii nesteroidiene, cortizon
anemii megaloblastice	- antifolice: metotrexat - medicamente ce interferează absorbția vitaminei B12: fenformin, neomicină, PAS, colchicină
aplazie medulară	cloramfenicol, săruri de aur, fenilbutazonă, sulfamide, anticonvulsivante, ribavirina

- unele afecțiuni respiratorii sau cardiovasculare cronice cu poliglobulie secundară
- colagenoze în care se pot întâlni anemie, leucopenie, trombocitopenie
- sindroame de malabsorbție complicate cu anemii carentiale
- ciroza hepatică însoțită de hipersplenism pe una, două sau toate trei seriile celulare
- insuficiența renală cronică cu anemie
- bolile endocrine (mixedem, Addison) însoțite de anemii

V. Condiții de viață și de muncă

- intoxicații cronice cu plumb (tipografi, vopsitori, instalatori), arsenic- pot determina anemii
- expunerea prelungită la benzen, CCl₄, radiații ionizante - poate duce la insuficiență medulară cu pancitopenie.

VI. Comportament sexual, consum de droguri - pentru infecții cu HIV, lues - ce pot induce trombopenii, anemii.

Simptomatologia în bolile hematologice

I. Sindromul anemic - secundar hipoxiei cronice și a mecanismelor compensatorii:

- manifestări neuropsihice: cefalee, amețeli, astenie fizică și psihică, fatigabilitate, scăderea capacității de concentrare, somnolență, irascibilitate, tulburări de vedere.
- manifestări respiratorii: dispnee de efort cu polipnee
- manifestări cardio- vasculare: dispnee progresivă de efort- ulterior de repaos, palpitații, dureri precordiale de tip anginos, claudicație intermitentă

II. Simptome digestive:

- dureri abdominale (variabile- determinate de gastrita din sindromul anemic, până la tabloul de abdomen acut din purpura Henoch- Schonlein)
- anorexie, grețuri, vărsături, glosodinie, disfagie, tulburări de tranzit- în anemia feriprivă și Biermer

III. Crize hemolitice acute cu astenie brusc instalată, stare de rău general, lombagii, febră, frisoane, oligoanurie

IV. Prurit cutanat în boala Hodgkin, leucemia mieloidă cronică, poliglobulia esențială

V. Manifestări osteo-articulare

- dureri osteo-articulare: în mielom multiplu, leucemii acute și cronice, poliglobulie esențială, boală Hodgkin, metastaze osoase
- hemartroze ce apar ca o complicație frecventă a hemofiliei

VI. Febră sau subfebrilitate în leucemii acute, leucemia mieloidă cronică, boală Hodgkin, agranulocitoză, crize hemolitice acute

VII. Tulburări neuroendocrine: dismenoree, amenoree, frigiditate la femei, impotență la bărbați

VIII. Manifestări neurologice și psihiatrice în anemia pernicioasă:

- paretezii, alterarea sensibilității vibratorii, pareze, tulburări de mers, dureri polineuropatice
- stări de excitație, depresie, stări delirante, halucinatorii, megalomanie

Examen obiectiv

I. Facies

- cu aspect mongoloid, având oasele craniului exagerate în raport cu masivul facial (craniu “în turn”, “frunte olimpiacă”, nas lătit la bază și înfundat, micrognație, retrognație), în anemii hemolitice congenitale.
- infiltrație simetrică a glandelor lacrimale și parotide în sindromul Mickulicz din leucemia limfatică cronică

II. Modificări ale tegumentelor și mucoaselor

1. Paloare

- cu nuanță verzui în anemia feriprivă (“cloroza tinerelor fete”)
- cu nuanță galben pai în anemia Biermer
- cu nuanță alb “ca varul” în anemia posthemoragică acută
- cu nuanță “café au lait”, în anemia din endocardita infecțioasă
- brun murdar în insuficiența renală cronică
- cu nuanță albastruie în anemia aplazică
- cu nuanță cenușie în anemiile hemolitice toxice

2. Roșeață

- colorație purpurie a buzelor și feței în poliglobulii
- eritrodermia generalizată (“omul roșu”) în leucemia limfatică cronică

3. Manifestări buco-faringiene:

a. *Stomatita angulară*: ulcerări ale comisurilor bucale în anemia feriprivă

b. *Modificări ale buzelor*:

- telangiectazii la nivelul buzelor în boala Rendu-Osler
- pigmentație periorificială în sindromul Peutz-Jeghers (frecvent însoțit și de manifestări ale sindromului anemic)

c. *Glosită*: atrofia papilelor cu aspect roșu, lucios a jumătății anterioare a limbii în anemia feriprivă; limbă roșie, netedă, depapilată, lucioasă (glosita Hunter) în anemia Biermer

d. *Modificări ale gingiilor*

- gingivoragii, peteșii - în diateze hemoragice
- gingivita hipertrofică - în leucemii acute și leucemia mieloidă cronică

- gingivita ulceronecrotică cu ulcerări, sfaceluri, hemoragii, halenă fetidă, extensie spre amigdale și vălul palatin - în leucemii acute, agranulocitoză, aplazie medulară

d. *Ale mucoasei jugale*- peteșii în leucemii acute, coagulopatii secundare, boala Rendu-Osler

e. *Ale amigdalelor*- amigdale hipertrofiate, edemate, congestionate, ulcerate, cu depozite cenușii - în leucemii acute.

4. *Piele uscată, ridată* în anemia feriprivă

5. *Ulcere gambiere* în anemia hemolitică congenitală (în afara unui teren varicos).

6. *Edeme gambiere* în anemii severe.

7. *Leucemide*: noduli roșii, violacei, sensibili, mai ales la nivelul feței, pielii capului și trunchiului în leucemii cronice.

8. Manifestări hemoragice

- hemoragii la nivelul tegumentelor (echimoze, peteșii) și mucoaselor (gingivoragii, epistaxis, hemoragii digestive, hematurie) în purpure

- hematoame - frecvente în hemofilie.

9. **Telangiectazii** roșu-purpurice la nivelul feței, urechilor, buzelor, limbii, suprafețelor palmară și plantară, care se albesc la presiune- în boala Rendu-Osler; ele pot conflua formând mici tumorete vasculare.
10. **Subicter sau icter scleral** în anemii hemolitice
11. **Leziuni de grataj** în boli cu prurit intens (boala Hodgkin, poliglobulie, leucemie mieloidă cronică).

III. Modificări ale fanerelor în special în anemia feriprivă:

- unghii friabile, striate, cu aspect plat (platonichie) sau concav (koilonichie)
- păr friabil, fără luciu, caniție precoce.

IV. Examenul ganglionilor - se apreciază:

- prezența adenopatiilor și localizarea (izolate/localizate sau generalizate)
- mărimea (considerându-se de regulă patologice cele cu axul longitudinal mai mare de 1 cm)
- teritoriul de drenaj limfatic (de exemplu afecțiunile din sfera stomatologică drenează de regulă în ganglionii submaxilari/sublinguali)
- evoluția acută sau cronică
- consistența (de regulă elastică în infecții, proliferări maligne de joasă malignitate, fermă în boala Hodgkin, dură în limfoamele maligne non-hodgkiniene cu grad crescut de malignitate, foarte dură în adenopatii metastatice)
- mobilitatea față de planurile superficiale sau profunde (diminuarea mobilității având semnificația depășirii capsulei ganglionare de către procesul inflamator sau proliferativ)
- sensibilitatea și modificările țesuturilor suprajacente.

Adenopatii cu caractere particulare se întâlnesc în:

a) *Boala Hodgkin:*

- macropoliadenopatie febrilă, inițial localizată, apoi generalizată, asimetrică; ganglionii sunt nedureroși, neaderenți, fără tendință la ulcerare, dar cu tendință la aglutinare, de consistență cartilaginoasă

b) *Limfoame maligne non-Hodgkiniene:*

- adenopatii febrile, de obicei monsturoase, inițial localizate, apoi generalizate; ganglioni duri, dureroși, aderenți între ei și de planurile vecine, ce pot determina sindroame de compresie

c) *Leucemia limfatică cronică*

- adenopatie generalizată, simetrică, cu ganglioni având în medie diametrul de 1-2 cm, indolori, elastici, mobili

d) *Sarcoame leucemizate*

- adenopatii asimetrice, dure, însoțite de febră

e) *Boala Waldenstrom*

- adenopatie generalizată (în 10-20% cazuri), febrilă

f) *Mononucleoză infecțioasă*

- survine de obicei la tineri; adenopatia se însoțește de splenomegalie, febră, angină cu disfagie, catar respirator

k) *Limfocitoza infecțioasă benignă cronică (boala Carl-Smith)*

- prezintă rar adenopatii generalizate, reversibile în 1-2 luni

l) *Limfocitoze reacționale infecțioase* (răspunsul obișnuit al organismului la numeroase infecții virale, dar și la unele infecții bacteriene: tuse convulsivă, bruceloză)

- survin în contextul epidemiologic sau clinic caracteristic, mai ales la tineri și sunt tranzitorii

V. Examenul splinei (prin palpare și percucie)

În funcție de gradul splenomegaliei este posibilă orientarea spre o etiologie mai probabilă:

- splenomegalie de gradul I: talasemie minoră
- splenomegalie de gradul II : anemie hemolitică imună, limfoame maligne nonhodgkiniene, leucemie limfatică cronică
- splenomegalie de gradul III : leucemie mielodă cronică, metaplazie mieloidă cu mieloscleroză, leucemia acută cu celule păroase, talasemia majoră.

Consistența splenomegaliei orientează de asemenea asupra etiologiei sale:

- dură- în leucemii, boala Hodgkin, limfosarcom
- elastică- în anemii hemolitice

VI Examenul aparatului respirator

- hemoptizii în diateze hemoragice
- sindrom pleural în leucemii, limfoame

VII Examenul aparatului cardiovascular:

- tahicardie, sufluri sistolice, insuficiență cardiacă în anemii
- sindrom pericardic în leucemii, limfoame

VIII Examen neurologic

- pareze, abolirea ROT, Babinsky pozitiv - în anemia pernicioasă.

CAPITOLUL II

Explorările complementare ale seriei eritrocitare

Explorările complementare ale sistemului hematopoietic sunt esențiale pentru formularea diagnosticului, existând teste uzuale, de orientare rapidă, către un sindrom sau chiar o boală (ex. hemoleucograma), dar și teste de finețe, ce sunt necesare precizării tipului de boală, stabilirii tratamentului și urmăririi eficienței sale.

Studierea elementelor figurate

Hemoleucograma completă este examenul de rutină ce poate fi efectuat în orice laborator, putând fi uneori suficientă pentru diagnosticul unor afecțiuni hematologice.

Ea cuprinde: determinarea hemoglobinei, hematocritului, numărului de globule roșii, reticulocitelor, globulelor albe și formulei leucocitare, trombocitelor și examenul frotiului de sânge periferic.

Studiul seriei eritrocitare

Eritrocitele, care sunt celulele mature circulante ale eritropoezei, se caracterizează prin:

- aspectul de disc biconcav (cea mai avantajoasă formă din punct de vedere al raportului suprafață/volum, ce asigură încărcarea optimă cu hemoglobină), ce apare pe frotiu ca o celulă rotundă, fără nucleu, cu citoplasma roșie-roz, cu o colorație mai palidă central și mai intensă la periferie
- diametrul de 6,7-7,7 μ (în medie 7,2 μ)
- un conținut de 90% hemoglobină și de 10% apă
- durata medie de viață 120 zile.

Eritrocitele au ca funcție principală transportul de oxigen de la plămâni la țesuturi și transportul de bioxid de carbon de la țesuturi la plămâni.

Pentru studiul seriei eritrocitare se investighează:

1. Numărul de hematii: valori normale în medie 4-5 milioane/mm³, cu următoarele variații în funcție de sex:

- 4-5,2 mil/mm³ la sexul feminin
- 4,5-5,8 mil/mm³ la sexul masculin.

Valori patologice: scăzute în anemii, crescute în poliglobulii.

În medie, raportul dintre eritrocite, trombocite și leucocite este de 700:40:1.

2. Hemoglobina (Hb) valorile normale variază în funcție de vârstă și sex

- la copii valori normale mai mici: peste 11 g% la copii cu vârsta sub 6 ani, peste 12 g% la copii cu vârsta peste 6 ani.
- la adulți valori normale mai mari:
 - 13-17 g% la sexul masculin
 - 12-15,5 g% la sexul feminin
- 11-14 g% la gravide.

După vârsta de 65 ani valoarea hemoglobinei scade cu 0,2 g% pentru fiecare decadă de vârstă.

De menționat că 5% dintre persoanele sănătoase prezintă variații ale hemoglobinei în afara limitelor menționate.

Valorile normale pentru exprimarea procentuală (mai puțin folosită în prezent) sunt:

- 90-100% pentru sexul masculin
- 80-100% pentru sexul feminin.

Valori patologice: - scăzute în anemii (valori mai fidele pentru exprimarea anemiei decât numărul de eritrocite)

- crescute în poliglobulii, hemoconcentrație.

3. Hematocritul (Ht) reprezintă volumul eritocitar raportat la volumul plasmatic total.

Valori normale: - 40-54% la sexul masculin

- 36-46% la sexul feminin.

Valori patologice: aceleași modificări ca ale hemoglobinei.

4. Constantele eritrocitare (indici eritrocitari):

a) *Volum eritocitar mediu (VEM)*

$$\text{VEM} = \frac{\text{Hematocrit}}{\text{Nr. globule roșii}} \times 10$$

Valori normale : 85 - 95 μ^3

b) *Hemoglobină eritocitară medie (HEM)*

$$\text{HEM} = \frac{\text{Hemoglobină (exprimată în g\%)}}{\text{Nr. globule roșii}} \times 10$$

Valori normale: 28 - 32 pg

c) *Concentrația în hemoglobină eritocitară medie (CHEM)*

$$\text{CHEM} = \frac{\text{Hemoglobină (exprimată în g\%)}}{\text{Hematocrit}} \times 100$$

Valori normale: 32-34%.

d) *Valoare globulară (VG, indice de culoare)* reprezintă conținutul relativ în hemoglobină al globulelor roșii; este un indice care și-a pierdut mult din importanță.

$$\text{VG} = \frac{\text{Hemoglobină (exprimată în procente)}}{\text{Primele două cifre ale nr. de globule roșii}} \times 2$$

Valori normale : 0,9- 1,1

Indicii eritrocitari sunt modificați în diferite tipuri de anemii astfel:

- toți indicii crescute (cu excepția CHEM care este normal) în anemii macrocitare
- toți indicii scăzuți în anemii hipochrome

- VEM scăzut, cu ceilalți indici normali, în anemii normochrome- microcitare.

În anemiile normochrome-normocitare ei sunt toți normali.

5. Examenul frotiului periferic

În definirea tipurilor de anemie este necesară și studierea morfologică a globulelor roșii, care vor fi descrise din punct de vedere al formei, mărimii, structurii și a culorii.

a) Modificări de formă ale hematiilor definesc *poikilocitoza*, în care coexistă celule cu forme diferite.

Dintre acestea mai semnificative sunt:

- forma ovală (în ovalocitoză)
- forma sferică (hematii cu aspect sferic, ce apar intens colorate prin pierderea zonei centrale palide, cu un diametru mai mic decât normal; întâlnite în sferocitoză, în anemii hemolitice autoimune cu anticorpi la cald, anemii hemolitice induse de căldură sau substanțe chimice).
- forma eliptică (în eliptocitoză)
- forma de seceră, sau hematii falciforme (în drepanocitoză)
- forma în "semn de tras la țintă" (target-cell) în care hematia prezintă două zone intens colorate (una la periferie și una în centru), între cele două zone hematia fiind palidă; apare în anemie feriprivă, talasemie, hemoglobinopatii, afecțiuni hepatice, icter colestatic, postsplenectomie.
- fragmente de globule roșii, sau schizocite (în anemii hemolitice microangiopatice, an.hemolitice determinate de factori mecanici).

b) Modificări de mărime ale hematiilor

Variația patologică a volumului hematiilor se numește *anizocitoză*, modificare în care pe frotiu apar hematii cu diferite mărimi.

Microcitoza este definită ca prezența de hematii cu diametru < 7 microni, ce apar în anemii microcitare.

Macrocitoza este definită ca apariția de hematii cu diametru > 8 microni, ce apar în anemii macrocitare.

Megalocitoza se caracterizează prin prezența de hematii cu diametrul > 12 microni, ce apar în anemii megaloblastice.

Atât anizocitoza cât și poikilocitoza depind de modificările normoblaștior (precursorii seriei eritrocitare), fiind orientative, dar nu patognomonice pentru o anumită afecțiune.

Anizocitoza și poikilocitoza marcată pledează însă cu precădere pentru anemie Biermer, anemie microangiopatică, sau mielofibroza cu metaplazie mieloidă.

c) Modificările de culoare, determinate de încărcarea variabilă cu hemoglobină, definesc anizocromia.

Hipocromia (încărcarea redusă cu hemoglobină) apare în anemia feriprivă; în absența zonei centrale palide, hematiile apar ca fiind formate dintr-un simplu inel- aspect de anulocite;

Hipercromia apare în anemia megaloblastică și este de fapt o pseudohipercromie, deoarece hematiile mai mari par mai încărcate cu hemoglobină.

d) Policromatofilia se caracterizează prin apariția în circulație de forme mai tinere, cu citoplasma intens bazofilă, în anemiile hemolitice intens regenerative sau posthemoragice acute.

e) Modificări structurale ale hematiilor conduc la apariția unor globule roșii cu diferite tipuri de incluziuni:

- hematii cu granulații bazofile- sunt celule tinere ce apar în caz de tulburări ale sintezei de hemoglobină, ca în talasemie, saturnism, intoxicație cu anilină, benzen, monoxid de carbon;
- hematii cu corpusculi Howell- Jelly, ce reprezintă resturi nucleare, pot apare în unele hematii circulante la splenectomizați, în anemii megaloblastice (datorită formării intramedulare de

eritroblaști ce conțin corpusculi de acest fel), în unele hematii tinere ce părăsesc rapid măduva osoasă;

- hematii cu inele Cabot ce sunt formațiuni proteice denaturate, de origine nucleară, ce apar în unele anemii grave;
- hematii cu corpusculi Heinz, ce sunt granulații toxice care apar în unele hemoglobinopatii sau în anemii hemolitice toxice;
- hematii conținând paraziți- Plasmodium în malarie;
- siderocite și sideroblaști (din măduvă, mai rar în periferie), sunt celule cu hemosiderină care apar în anemii sideroplastice, unele anemii hemolitice (având semnificația unei tulburări în sinteza hemului) și rar în anemii pernicioase.

6. Indice de sfericitate al hematiilor reprezintă raportul dintre diametru și grosime și este normal de 4/1.

Acest indice crește în platicitoză (hematii plate) și scade în sferocitoză (hematii sferice).

7. Numărul de reticulocite (hematii imature) evidențiază producția medulară de globule roșii tinere.

El este normal de 0,5-2% sau 50.000-150.000/mm³ în valoare absolută.

Numărul lor crește (*reticulocitoză*), demonstrând o hiperactivitate medulară, în:

- anemia posthemoragică acută (când există rezerve medulare bune)
- anemia feriprivă tratată cu fier, sau anemia Biermer tratată cu vitamina B12 (criza reticulocitară)
- anemii hemolitice- în care valorile reticulocitelor sunt cele mai mari, până la 20-30%.

Numărul lor scade atunci când măduva este incapabilă să producă hematii (anemii aplastice, mielopatii).

În funcție de valoarea reticulocitelor (exprimată cel mai corect în valoare absolută), se poate afirma caracterul regenerativ sau aregenerativ al anemiei.

8. Alte examene

a) *Durata de viață a hematiilor* - determinată radioizotopic, este normal de 120 zile.

Acestă durată scade în anemii hemolitice, unele intoxicații și în cazurile în care rezistența globulară este scăzută.

Prin aceleași determinări izotopice se pot evidenția și sediile de sechestrare ale globulelor roșii (mai ales hepatic și splenic), precum și distrucția predominant splenică sau în mod egal hepatică și splenică.

b) *Rezistența globulară* se apreciază prin:

- *rezistența osmotică*, ce este concentrația soluției de NaCl la care începe hemoliza (normal 0,42-0,46 g%) și cea la care hemoliza este completă (normal 0,34 g%); valori scăzute se înregistrează în anemii hemolitice, iar valori crescute în anemia posthemoragică, feriprivă, megaloblastică, talasemie.
- *rezistența mecanică a hematiilor lizate* după 2 ore de rotire în balonul Erlenmeyer, este normal de 6,1-9,4%.

c) *Indicele hemolitic* orientează asupra intensității hemolizei din organism, atunci când rezistența globulară este scăzută patologic.

Urobilinogenurie (mg/zi)

Index hemolitic = $\frac{\text{Urobilinogenurie (mg/zi)}}{\text{Hemoglobină (g\%)}} \times 100$

Valoare normală: 10-20.

Valori crescute: în hemolize.

d) *Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH)*

Valori normale: 7-10 mm/h, 8-15 mm/2h.

Modificări fiziologice:

- valorile cresc cu vârsta și în sarcină
- valorile scad (mai ales dacă anterior au fost mărite) postprandial, în hemoconcentrație.

Modificări patologice:

- valori crescute în anemii, sindroame inflamatorii, boli infecțioase, neoplazii, infarct miocardic acut
- valorile cele mai mari: reumatism articular acut, colagenoze, mielomul multiplu;
- valori scăzute în poliglobulii.

e) Sideremia are ca valori normale

- 120-160 γ % la sexul masculin
- 80-120 γ % la sexul feminin.

Valorile scad în anemia feriprivă.

f) Testul Coombs evidențiază anticorpii antieritrocitari în anemii hemolitice autoimune.

g) Determinări radioizotopice se realizează doar în laboratoare specializate, de profil, pentru:

- determinarea absorbției fierului administrat oral (care este mărită în carențe marțiale, hemocromatoză și scăzută în hipo/anaciditate gastrică)
- incorporarea fierului eritrocitar (crescută în carențe marțiale)
- determinarea absorbției de Vitamina B12 marcată (testul Schilling)- care permite diferențierea anemiei Biermer de anemiile parabiermeriene.

h) Electroforeza hemoglobinei- în hemoglobinopatii

i) Dozarea methemoglobinei

j) Analiza aminoacizilor constituenți ai lanțurilor de globină- în hemoglobinopatii

k) Test de siclizare- globulele roșii plasate în mediu sărac în oxigen capătă aspect în seceră în anemia falciformă.

l) Determinarea bilirubinei serice (creșterea bilirubinei indirecte în anemii hemolitice).

Explorarea măduvei hematopoietice

Este o investigație indicată în anemiile fără o cauză evidentă și oferă cele mai importante informații în anemia prin subproducție.

Examenul morfopatologic al măduvei hematopoietice permite:

- aprecierea calitativă a capacității de regenerare a măduvei
- expresia sa cantitativă, exprimată procentual, care definește mielograma.

Studiul mielogramei se efectuează din produsul medular recoltat prin puncție osoasă (sternală, tibială, din creasta iliacă).

Puncția sternală este cea mai folosită în practică, iar produsul recoltat cu un trocar special se studiază în frotiu colorat, pentru numărătoarea elementelor, sau se fixează, se include la parafină și se examinează pe secțiuni.

În mod normal populația celulară a măduvei osoase este de 50 000- 80 000/mm³, cu următoarea repartiție pe serii:

- serie granulocitară 57-60%
- serie eritrocitară 20-25%
- celule reticulare 10-15%
- limfocite 5%
- megacariocite 0,5-1%.

Între serii se stabilesc orientativ următoarele rapoarte:

- raport granulocite/ eritrocite 3/1
- raport granulocite/ limfocite 10/1
- raport granulocite/ celule reticulare 15/1- 20/1.

În cadrul fiecărei serii predomină elementele mature față de cele tinere.

Interpretările mielogramei pe baza procentelor păstrează un grad de relativitate, iar valorile normale variază după diverși autori, de aceea se apreciază și aspectul general al fiecărei serii, ca având caracter regenerativ, sau hipo/aregenerativ.

În completare se menționează aspectul celulelor medulare : morfologie normală sau patologică, cu transformare blastică, atipică etc.

În funcție de aspectul dominant al modificărilor medulare se descriu:

- megaloblastoza medulară în anemia Biermer
- măduva “pustie, dezertică” în anemia aplastică
- eritropoieză cu activitate mărită, hiperplazică pe seria roșie în anemii regenerative
- mieloblastoză (prezența de mieloblaști) în leucemia acută mieloblastică
- leucoblastoză (prezența de leucoblaști) în leucemia acută limfoblastică
- măduva limfocitară în leucemia limfatică cronică
- măduva plasmocitară în mielomul multiplu.

Raportul dintre precursorii mielocitari și eritrocitari este modificat:

- în sensul creșterii- în infecții, reacții leucemoide, proliferări neoplazice ale seriei mielocitare, aplazia eritroblastică
- în sensul diminuării - în hiperplazia eritroblastică (mai frecvent în hemolize, hemoragii), sau în eritropoieza insuficientă (anemii megaloblastice, sideroblastice).

CAPITOLUL III

Sindromul anemic

Definiție: Sindromul anemic reprezintă scăderea concentrației de hemoglobină sub valorile normale (minim 13 g% la bărbați și 12 g% la femei).

În cazul blocării parțiale a hemoglobinei în unii compuși (methemoglobină, sulfhemoglobină, carboxihemoglobină), hemoglobina funcțională (ale cărei valori au semnificație clinică pentru definirea anemiei) poate avea valori mai reduse, deși cantitatea de hemoglobină totală este normală sau chiar crescută.

În condiții obișnuite, anemia implică și o scădere a numărului de globule roșii și a hematocritului. Dar există și excepții:

- scăderea acută a volumului plasmatic (în deshidratări) duce la valori fals crescute ale hemoglobinei și hematocritului
- numărul de globule roșii, hemoglobina și hematocritul par fals scăzute în cazul unui volum plasmatic mărit, de exemplu în sarcină sau insuficiența cardiacă congestivă.

Anemiile reprezintă cele mai frecvente afecțiuni hematologice.

Expresia clinică a unei anemii depinde de:

- caracterul acut sau cronic al anemiei
- severitatea anemiei
- afecțiunea de bază ce a indus anemia
- vârsta pacientului
- rezervele sale cardiovasculare.

Dezvoltarea rapidă a unei anemii, prin nederularea în întregime a mecanismelor compensatorii, poate să implice simptome mai grave decât o anemie la fel de severă, dar care s-

a instalat treptat. Astfel un sindrom anemic instalat progresiv la tineri poate prezenta doar acuze moderate chiar până la valori ale hemoglobinei de 7-8 g%.

În general pacienții vârstnici prezintă mai rapid simptome cardiace și de hipoxie cerebrală prin afectarea aterosclerotică vasculară.

În stadiile inițiale, de anemie ușoară, orice pacient poate fi asimptomatic, sau să prezinte doar astenie moderată și palpitații.

Instalarea completă a sindromului anemic cuprinde manifestări:

1. Cutanate și mucoase

a) Paloarea tegumentelor și mucoaselor este modificarea fizică cea mai frecventă, a cărei interpretare trebuie însă realizată în funcție de numeroase variații individuale și rasiale ale culorii cutanate de bază (de exemplu concentrația în melanină a pielii, icter, roșeața tranzitorie etc).

În aceste cazuri ce pot preta la erori, sunt utile pentru diagnostic paloarea la nivelul palmelor, a mucoasei orale, patului unghial sau al conjunctivei palpebrale.

Nuanța tegumentelor poate permite orientarea clinică spre un anumit tip de anemie:

- paloare "albă ca hârtia" în anemia posthemoragică acută.
- paloare verzuie în anemia feriprivă a adolescentelor (cloroza tinerelor fete)
- paloare galben pai în anemia Biermer
- paloare cu tentă albastruie în anemia aplazică
- paloare galben aurie în anemia hemolitică
- paloare "café au lait" în anemia din endocardita infecțioasă
- paloare brun murdar în insuficiența renală cronică.

b) Tulburări trofice ale pielii și fanerelor:

- piele uscată, fragilă, ridată
- păr subțire, degenerat
- unghii friabile, fisurate, cu modificări caracteristice în anemia feriprivă (platonikie, koilonikie).

2. Cardiovasculare

- dispnee progresivă de efort, palpitații, crize anginoase (în anemii severe, angor funcțional), claudicație intermitentă (în cazul afectării vasculare anterioare)
- tahicardie, puls amplu, cord hiperdinamic, sufluri sistolice funcționale, semne de insuficiență cardiacă.

3. Neuropsihice:

- astenie, cefalee, amețeli, apatie sau agitație, vertije, iritabilitate, tulburări de somn și de concentrare, depresie
- stări lipotimice, parestezii, tulburări de vedere, acufene.

4. Digestive:

- sindrom dispeptic gastric (anorexie, grețuri, digestii dificile)
- glosodinie, glosită, disfagie (în anemia feriprivă și anemia Biermer)
- constipație
- icter și splenomegalie în anemii hemolitice.

5. Neuroendocrine:

- la femei amenoree, meno/metroragii, frigiditate
- la bărbați impotență, scădere a libidoului.

6. Renale- în anemii severe:

- proteinurie
- modificare moderată a funcției renale.

7. Dereglare termică cu subfebrilitate/ febră.

Clasificarea anemiilor

Se poate realiza în funcție de criterii numeroase și complexe:

I Clasificarea clinică se bazează pe severitatea datelor anamnestice și clinice ce permit o primă orientare a diagnosticului, confirmată ulterior de valorile hemogramei:

1. Anemie ușoară - hemoglobină $< 12\text{g\%}$
2. Anemie medie - hemoglobină $< 8\text{g\%}$
3. Anemie severă - hemoglobină $< 6\text{g\%}$.

II Clasificarea morfologică

O primă evaluare a tipului morfologic de anemie este posibilă pe baza examenului frotiului de sânge periferic, ce permite aprecierea dimensiunilor hematiilor și a încărcării cu hemoglobină.

Din acest punct de vedere hematiile pot fi:

- normocite (diametru $= 7\ \mu$), microcite (diametru $< 7\ \mu$), macrocite (diametru $> 7\ \mu$), megalocite (diametru $> 10\ \mu$).
- normocrome (hematii normal colorate, cu zona centrală palidă, ocupând $1/3$ din diametrul celulei) sau hipocrome (hematii palide, cu zona centrală marcată, până la aspect de "hematii goale" sau anulocite).

Luând în considerare și indicii eritrocitari (cu rol ajutător mai ales în cazul în care frotiul de sânge periferic nu este suficient de sugestiv, datorită unui polimorfism al populației de globule roșii), se obține următoarea clasificare:

- anemii macrocitare/megalocitare
- anemii normocrome, normocitare
- anemii hipocrome, microcitare (tabel nr.2):

Tabel nr.2

	VEM	HEM	CHEM	VG
- Anemii macrocitare/ megalocitare	↑	↑	N	↑
- Anemii normocrome normocitare	N	N	N	N
- Anemii hipocrome microcitare	↓	↓	↓	↓

III Clasificarea eritrokinetică se realizează prin aprecierea numărului de reticulocite și al aspectului seriei eritroblastice:

1. Anemii regenerative:

- reticulocite $>1\%$ sau $>50.000-100.000/\text{mm}^3$ (indicator al unei eritropoeze eficiente, ce poate compensa distrugerea sau pierderea de hematii)

- anizocitoză și policromatofilie pe frotiul periferic

- eritropoeză hiperplazică la nivel medular.

2. Anemii hipo sau aregenerative:

- reticulocite $<0,5\%$ sau $<50.000/\text{mm}^3$

- eritropoeză inefficientă: "măduvă pustie" în anemie aplastică, distrucție intramedulară în anemie Biermer, sau "înăbușire medulară" în leucemii acute.

IV Clasificarea etiopatogenică este cea mai laborioasă, implicând numeroase investigații complementare. Conform acestei clasificări, anemiile sunt:

A. Anemii de origine centrală- determinate de un defect de sinteză (aregenerative)

1. Prin eritropoeză insuficientă cantitativ (an'eritropoeză sau hipoplazie):

a) anemii an'eritroblastice pure (aplazia pură a seriei eritrocitare)

b) anemii aregenerative din insuficiența medulară globală

2. Prin eritropoeză insuficientă calitativ (dis'eritropoeză sau displazie):

- a) deficit în sinteza ADN- anemii megaloblastice
- b) deficit în sinteza hemoglobinei (anemii hipocrome)
 - deficit de fier (anemia feriprivă)
 - deficit în utilizarea fierului (anemii sideroblastice)
 - blocajul fierului (anemia din boli cronice)

B Anemii periferice- determinate de pierderi sau distrucții excesive de globule roșii (regenerative)

1. Anemii posthemoragice acute
2. Anemii hemolitice:
 - a) de origine extracorpulară
 - b) de origine corpusculară

C Anemii mixte: în saturnism, insuficiența renală cronică, hepatopatii cronice, afecțiuni endocrine, sindroame de malabsorbție, neoplazii.

CAPITOLUL IV

Anemii hipocrome

Definiție: Anemiile hipocrome sunt acele anemii în care este scăzută sinteza hemoglobinei și încărcarea cu hemoglobină a globulelor roșii (ce apar astfel pe frotiul periferic mai slab colorate).

Se caracterizează prin scăderea HEM, CHEM și a VG.

Când hematiile au și un volum redus, cu scăderea VEM, anemia hipocromă este de asemenea și microcitară.

În funcție de compartimentul cel mai afectat în sinteza de hemoglobină, anemiile hipocrome se clasifică în:

1. Anemii prin tulburări în metabolismul fierului

- a) Anemia carențială (feriprivă)
- b) Anemii prin utilizarea insuficientă a fierului (anemii din boli cronice)

2. Anemii prin tulburări în sinteza porfirinelor și a hemului: anemii sideroblastice

3. Anemii prin tulburări în sinteza globinei

- a) Talasemii
- b) Hemoglobinopatii

Anemia feriprivă

Definiție: anemia feriprivă este acea anemie hipocromă în care producția de hemoglobină este insuficientă datorită lipsei de fier eritropoietic.

Anemia feriprivă este cea mai frecventă afecțiune hematologică, reprezentând > 90% din patologia sângelui și afectând aproximativ o treime din populația generală, iar deficiența de fier este starea carențială cea mai frecventă din orice regiune a globului.

Metabolismul fierului

Organismul conține 4-5 grame de fier. Forma ionizată a fierului este toxică pentru țesuturi (prin catalizarea conversiei peroxidului de hidrogen în radicali liberi). În organism fierul se găsește însă înglobat în compuși:

- heminici (ce conțin hem): hemoglobina, mioglobina și enzime cu rol în respirația celulară (catalaza și peroxidaza)

- neheminici (în care fierul este legat de o proteină): fier de transport (legat de transferină) și fier de depozit, care se prezintă sub două forme: feritina și hemosiderina.

Cea mai mare cantitate de fier din organism este conținută în hemoglobina din hematii, iar cantități mai mici în mioglobină și enzimele respiratorii celulare.

O cantitate foarte mică se găsește în plasmă, legată de transferină (ca fier de transport), iar restul de fier este stocat în macrofagele din splină, măduva osoasă și ficat (ca fier de depozit).

Forma de depozit a fierului este de aproximativ 0,6-1,2 grame și este reprezentată de feritină (hidrosolubilă, cu disponibilitate rapidă) și hemosiderină (insolubilă, cu disponibilitate lentă).

Hemosiderina poate fi evidențiată sub forma unor granule albastre în interiorul macrofagelor (prin colorația Perls, cu albastru de Prusia).

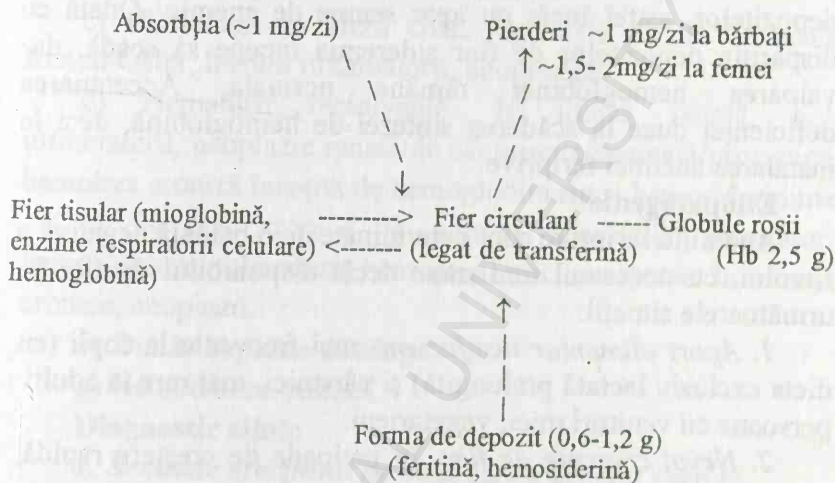
Feritina este solubilă în apă și nu mai poate fi vizualizată după prepararea produsului histologic, dar există un paralelism între cantitatea de fier conținută în cele două forme de depozit (astfel încât scăderea hemosiderinei indică indirect și scăderea feritinei).

Rezervele de fier sunt mai mici la femei decât la bărbați, iar pierderile lor cronice catameniale sunt constante, de aceea anemiile feriprive sunt mai frecvente la sexul feminin.

Fierul circulă în plasmă legat de o proteină numită siderofilină sau transferină.

Cea mai mare parte a fierului circulant provine din distrucția hematiilor (din care se eliberează zilnic ~20 mg Fe), iar restul provine din depozite și din fierul absorbit intestinal (fig.1).

Fig.nr. 1
Distribuția fierului în organism



Din plasmă fierul este preluat în special de măduva osoasă, sau este dirijat spre una din formele de depozit.

Printr-o dietă echilibrată este asigurat un aport zilnic de ~ 10-20 mg fier, din care doar ~ 1 mg va fi absorbit și folosit de organism. În caz de epuizare a depozitelor sau de eritropoieză accelerată, cantitatea de fier absorbită poate crește de > 5 ori față de aceste valori.

Fierul este absorbit în 1/2 superioară a intestinului subțire, după ce forma ferică (Fe^{3+}) a fost redusă în forma feroasă (Fe^{2+}) la nivel gastric în prezența HCl, și în cantitate cu atât mai mare cu cât depozitele de fier sunt mai mici.

Acidul ascorbic și citrații facilitează absorbția fierului, iar fitații, cazeina din lapte și unele medicamente (de ex. cimetidina) o diminuează.

Zilnic se pierde 0,6-1 mg fier, cel mai mult pe cale digestivă (prin exfolierea celulelor epiteliale de la nivelul tractului gastro-intestinal), iar restul prin urină și piele.

În primele stadii ale deficitului de fier concentrația plasmatică este menținută în limite normale prin folosirea depozitelor, astfel încât nu apar semne de anemie. Odată cu dispariția depozitelor de fier sideremia începe să scadă, dar valoarea hemoglobinei rămâne normală. Accentuarea deficienței duce la scăderea sintezei de hemoglobină, deci la instalarea anemiei feriprive.

Etiopatogenie

Anemiile feriprive sunt determinate de o balanță negativă a fierului, cu necesarul mai mare decât disponibilul de fier în următoarele situații:

1. *Aport alimentar insuficient*- mai frecvente la copii (cu dieta exclusiv lactată prelungită) și vârstnici, mai rare la adulți: persoane cu venituri mici, vegetarieni.

2. *Nevoi crescute de fier*- în perioada de creștere rapidă, sarcină, alăptare.

3. *Malabsorbție a fierului*- în aclorhidrie, gastrectomii, tranzit duodenal accelerat, bypass duodenal în gastrectomia tip Billroth II.

4. *Scăderea depozitelor de fier la naștere*- în caz de prematuritate, sarcini multiple.

5. Pierderi cronice:

a) Hemoragii digestive (mai frecvente la bărbați și la femei postmenopauzal și mai frecvente ca sângerări oculte): hernie hiatală, varice esofagiene, gastrite, ulcer gastroduodenal, diverticul Meckel, TBC intestinală, boala inflamatorie cronică a intestinului, diverticuloza colică, cancere gastrice sau colice,

hemoroizi, telangiectazia ereditară, parazitoze, fisuri anale, administrarea cronică de aspirină, anticoagulante.

b) Hemoragii genitale (mai frecvente la femei): meno/metroragii disfuncționale, boli inflamatorii cronice, fibrom uterin, neoplazii.

La adolescente s-a descris un tip particular de anemie feriprivă "cloroza tinerelor fete", la care se intrică necesarul crescut de fier cu pierderile menstruale.

c) Hemoragii în sfera ORL: epistaxis cronic în boala Rendu-Osler, leziuni inflamatorii, neoplazice.

d) Hematurii recidivante- în litiaza renală, boli inflamatorii, neoplazie renală/de căi urinare/vezicală/prostatică, hemoliza cronică însoțită de hemoglobinurie și hemosiderinurie

e) Pierderi cronice la nivelul aparatului respirator: hemosideroza pulmonară, hemoptizii mici și repetate în infecții cronice, neoplazii.

f) Donări repetate de sânge

g) Hemodializa cronică.

Diagnostic clinic

1. *Semnele afecțiunii de bază* care a generat anemia.

2. *Sindromul anemic* cu manifestările descrise, evidente de obicei abia la $Hb < 8g\%$: astenie, cefalee, vertije, dispnee de efort, palpitații, crize anginoase, stări lipotimice, tulburări de vedere, acufene.

De menționat ca particularități ale sindromului anemic în anemia feriprivă:

- paloarea albă (cu tentă ușor verzuie în "cloroza tinerelor fete"), ce oferă un aspect translucid al lobulului urechii (paloare de alabastru)

- astenie importantă, explicată pe lângă anemie și prin deficitul de fier ce influențează toate metabolismele organismului legate de molecule heminice.

3. *Semne specifice carenței de fier*- și manifestate la nivel citocromic, mioglobinic, în țesuturi cu rată mare de regenerare:

a) *Modificări tegumentare*: tegumente aspre, uscate, cu elasticitate redusă și tendință la ridare

b) *Alterarea mucoaselor*- în primul rând de la nivelul tractului gastrointestinal, cu cea mai mare rată de activitate

- stomatită angulară (ulcerații și ragade la comisura buzelor)

- glosită (atrofia papilelor linguale, cu aspect roșu, neted și lucios în 1/2 anterioară a limbii)

- disfagie cu localizare la joncțiunea dintre faringe și esofag (determinată de modificări epiteliale la nivel postcricoidian); asocierea disfagiei, a stomatitei angulare și a modificărilor linguale din anemia feriprivă alcătuiesc sindromul Plummer Vinson.

- pervertirea gustului cu ingestia compulsivă de pământ, gheață, cretă-simptom numit pica; unele dintre aceste substanțe (de exemplu pământ) leagă fierul la nivel gastrointestinal, agravând deficitul

- gastrita atrofică, cu hipoaciditate

- ozena- atrofia cronică a mucoasei nazale

- vaginită cu dispareunie, menoragii (ce pot fi, ca și atrofia gastrică, atât cauza cât și consecința anemiei feriprive)

c) *Modificări ale fanerelor*

- unghii friabile, cu luciu pierdut, cu fisuri și striatii longitudinale

- unghii plate (platonikie) sau cu concavitatea în sus (koilonikie)

- păr uscat, friabil.

d) *Susceptibilitate crescută la infecții*

e) *Splenomegalie*- este prezentă în 10% din cazuri, în anemii severe (prin activarea focarelor de hematopoieză extramedulară din splină)

Diagnostic paraclinic

I În sângele periferic

1. Aspect de *anemie hipocromă, microcitară* (scăderea VEM; HEM; CHEM; VG), cu hemoglobină mult mai mică decât numărul de globule roșii și hematocrit.

Modificările hematologice depind de gradul deficitului:

- inițial, când anemia este moderată, se pot constata indici eritrocitari normali, dar apare anizocitoza
- ulterior hematiile devin mai mici, și apare scăderea indicilor eritrocitari.

Frotiul de sânge periferic conține hematii palide, hipocrome, inițial cu mari variații ale dimensiunilor (anizocitoză), apoi cu microcitoză și cu mari variații de formă (poikilocitoza).

Alte modificări posibile sunt:

- hematii cu aspect de tras la țintă
- hematii foarte palide, ce par goale, formate dintr-un simplu inel- anulocite.

2. *Număr de reticulocite* scăzut în general (indicând caracterul central, aregenerativ al anemiei), dar poate fi și normal, sau chiar crescut tranzitor după un episod hemoragic.

3. *Număr normal de globule albe*, ce poate să scadă în stadii avansate.

4. *Număr crescut de trombocite* în caz de sângerări cronice, ce pot să scadă după o evoluție îndelungată.

5. *Rezistența osmotică a hematiilor* este de obicei crescută.

II. *Examenul măduvei osoase* (care nu este însă obligatoriu pentru susținerea diagnosticului) evidențiază:

- hiperplazia seriei eritrocitare
- prezența de eritroblaști feriprivi, grupați în insule de 5-10 elemente, care au o citoplasmă foarte densă, cu multe prelungiri, ce oferă un contur neregulat, zdrențuit, cu aspect de eritroblaști cu franjuri, exprimând asincronismul în maturarea nucleocitoplasmatică;
- colorația cu albastru de Prusia (metoda Perls) evidențiază absența granulelor de fier de rezervă din macrofage

- sideroblastii (celule cu hemosiderină) sunt scăzuți sub 20%, realizând cel mai bun diagnostic diferențial cu anemia sideroblastică.

III Diagnosticul carenței de fier :

1. Sideremie scăzută $<50 \gamma \%$

2. Crește *capacitatea totală de legare a fierului* (CTLF), exprimând concentrația transferinei în plasmă sau puterea totală de legare sideropexică a plasmei până la saturarea ei cu fier.

Valoare normală de 250-350 $\gamma \%$.

Valori fals crescute pot apare la femei aflate sub tratament cronic cu anticoncepționale orale.

3. Scade *saturația transferinei*, care reprezintă raportul dintre valoarea fierului seric și CTLF.

Valoare normală de 20-45%; poate să scadă în anemia feriprivă la $<16\%$, fiind un indicator fidel al carenței de fier.

4. Scade *concentrația feritinei serice* de regulă sub 10 ng/ml.

Valori normale: 12-325 ng/ml

Este un test mai dificil de realizat (prin dozări radioimunologice RIA), dar are valoare mai mare decât determinarea sideremiei sau a CTLF, întrucât nivelul plasmatic al feritinei se corelează direct cu depozitele de fier din organism.

5. Crește *protoporfirina liberă eritocitară* de 5 ori față de normal, deoarece în deficitul de fier în hematii se acumulează în exces protoporfirină (folosită în mod normal pentru biosinteza hemului împreună cu fierul).

Valoare normală 30-80 $\mu\text{g} \%$ hematii

6. La pacienții care nu răspund la tratamentul oral cu fier se poate măsura *absorbția intestinală* prin administrare de preparate radioactive de fier și urmărirea radioactivității în materiile fecale.

Scăderea cantității absorbite (care este în mod normal de 5-30%) și în general $>50\%$ în deficitul de fier, indică o posibilă malabsorbție intestinală.

În funcție de evoluția parametrilor paraclinici, se descriu următoarele *stadii ale deficitului de fier* (tabel nr.3)

Tabel nr.3

	Normal	Deficit latent	Anemie moderată	Anemie severă
Hb	13 g%	13 g%	10 g%	5 g%
VEM	N	↓	↓	↓
CHEM	N	N	↓	↓↓
Depozite medulare de fier	Prezente	Reduse	Absente	Absente
Sideremie	N	↓	↓↓	↓↓
Sideremie/CTLF	~ 1/3	~ 750/3000	~ 500/4500	~ 250/6000

Diagnostic diferențial cu : (exprimat și sintetic în tabelul nr.4)

1. Anemia din afecțiuni cronice :

- context de inflamație cronică, colagenoză sau neoplazie
- anemie hipocromă moderată, cu hemoglobina >9 g%, cu moderată microcitoză
- scade capacitatea de legare a fierului cu creșterea saturației transferinei
- prezența sindromului biologic inflamator
- CTLF normală sau scăzută
- prezența depozitelor de fier în macrofage
- răspuns absent la terapie marțială și prezent la tratamentul bolii cronice.

2. Anemii sideroblastice

- fier seric crescut
- coexistența microcitozei cu macrocitoză
- coafectarea celorlalte serii
- măduvă bogată în eritroblaști, megaloblaști și caracteristic: prezența de sideroblaști inelari.

3. Talasemie

- caracter familial, prezența în bazinul mediteranean

- anemie moderată normocromă sau hipocromă microcitară
- prezența de hematii în "semn de tras la țintă"
- fier seric crescut
- eritropoieză displazică cu sinteza de hemoglobină anormală
- examenul măduvei osoase normal
- electroforeza hemoglobinei: HbA₂>3% sau HbF>2%.

4. Hemoglobinopatii

- prezența hemoglobinei E și Lepore (anemie hipocromă microcitară), a hemoglobinei Koln (anemie hipocromă) și a hemoglobinei H (anemie hipocromă microcitară) poate fi pusă în evidență prin electroforeza hemoglobinei

- nu se însoțesc de modificări ale metabolismului fierului.

Tabel nr.4

Diagnosticul diferențial al anemiilor hipocrome

	Anemie feriprivă	Anemia din afecțiuni cronice	Anemii sideroblastice	Talasemie
Sideremie	↓	↓	↑	N
CTLF	↑	↓	N	N
Feritina serică	↓	↑	↑	N
Sideroblaști medulari	↓	↓	↑	N sau >
Hemosiderină medulară	Absentă	Prezentă	Prezentă	Prezentă
Caractere morfologice ale precursorilor eritrocitari	Eritroblaști microcitari, "zdrențuiți"	Eritroblaști microcitari, "zdrențuiți"	-dublă populație: micro și macrocitară - sideroblaști "în inel"	N
Coafectarea celorlalte serii	Mică	Mică (leucocitoză, trombocitoză)	Leucopenie-neutropenie	Absentă sau prezentă, indusă de hipersplenism

5. Alte forme rare de anemie: anemia sideroblastică ereditară, atransferinemia congenitală, anemia hipocromă prin anticorpi anti-receptori pentru transferină.

Tratament

I Etiologic- al cauzei; se impune mai ales căutarea și tratamentul unei eventuale sângerări cronice

II Regim igienico-dietetic

- evitarea eforturilor fizice mari
- consum mărit de alimente bogate în fier: ouă, ficat, coacăze, mure, prune, nuci, struguri, sfeclă roșie, urzici, spanac.

III Tratament medicamentos

Se realizează cu fier (terapie marțială) de preferință administrat oral, care este calea cea mai sigură, ieftină și comodă.

1. Calea orală

Calculul cantității de fier care trebuie administrat pentru compensarea deficitului este:

$$\begin{aligned} \text{Doza de fier în grame} &= 0,225 \times [16 - \text{Hb}(\text{în g\%})], \text{ sau} \\ \text{în miligrame} &= 50 \times [50 - \text{Ht}(\%)] \end{aligned}$$

În medie se administrează 100 mg/zi, dar în forme severe până la 150-200 mg/zi. Scopul terapiei este normalizarea hemoglobinei, dar și refacerea depozitelor de fier.

Dintre preparatele folosite în practică enumerăm:

1. Preparate orale de fier bivalent

- Glubifer (glutamat feros) 1 tb conține 22 mg Fe^{2+}
- Ferrogradumet (sulfat feros) 1 tb conține 105 mg Fe^{2+}
- Ferronat- suspensie, Ferrum Hausmann- sirop (fumarat feros) 5 ml = 50 mg Fe^{2+}
- Ferglurom (gluconat feros) fier buvabil, 1 fiolă = 12 sau 24 mg Fe^{2+}

2. *Preparate orale de fier trivalent*

- Dextriferon (fier polimaltozat) folosit ca soluție apoasă, mai mult pentru copii.

Dacă toleranța digestivă este bună, se preferă administrarea între mese, ceea ce asigură o absorbție mai mare (8-20%) decât în cazul administrării postprandiale (absorbție de 1%). În caz de intoleranță digestivă, se poate trece la administrarea postprandială.

În primele 3 săptămâni se administrează de obicei 3 prize /zi (150-200 mg fier elemental zilnic), apoi 2 prize/zi până la normalizarea hemoglobinei și hematocritului, și apoi încă 6 luni până la refacerea depozitelor (în doză de 100 mg/zi).

Dacă dozele sunt corect administrate, se produce o ameliorare clinică rapidă, cu diminuarea dispneei și a asteniei, chiar înainte de apariția unui răspuns hematologic.

După 5-10 zile se produce criza reticulocitară.

Creșterea hemoglobinei se produce cu 1 g%/săptămână, cu dispariția anemiei după aproximativ 2 luni. Atât valoarea reticulocitozei cât și rata de regenerare a hemoglobinei sunt proporționale cu severitatea anemiei.

Efecte secundare :

- intoleranța digestivă (pirozis, epigastralgie, greață, tulburări de tranzit)
- hemocromatoza (în administrare prelungită, după completarea rezervelor medulare)
- colorare a scaunelor în negru (impune diagnostic diferențial cu melenă).

Cauzele de eșec ale terapiei orale sunt:

- diagnostic incorect sau incomplet
- lipsa de cooperare cu pacienții, ce pot abandona tratamentul din cauza efectelor secundare, sau din alte motive
- continuarea unei pierderi cronice de fier
- prezența unui sindrom de malabsorbție.

Pentru cazurile cu hipo sau anaciditate se asociază, pentru favorizarea absorbției:

- Acidopeps câte 1 tb de 3 ori/zi, la mese, dizolvate în apă, sau
- Acid ascorbic (Vitamina C) câte 1 tb de 3 ori/zi.

În anemiile severe, cu rată foarte mare de regenerare, ce poate consuma rezervele de folați ale organismului, se administrează suplimentar acid folic 10 mg/zi.

Dintre preparatele ce conțin combinații de fier și acid folic enumerăm:

- Ferretab (50 mg Fe + 0,5 mg acid folic)
- Ferrograd folic (105 mg Fe + 0,35 mg acid folic).

În caz de lipsă a toleranței pentru un preparat oral, se încearcă mai întâi schimbarea preparatului cu altul, administrat tot oral, iar dacă intoleranța persistă, se trece la administrarea unei doze reduse de fier (1/3 din doza necesară), care este crescută progresiv. Persistența intoleranței și în aceste condiții indică administrarea parenterală.

2. Calea parenterală

Indicațiile administrării parenterale sunt :

- intoleranța digestivă la orice preparat oral
- sindroame de malabsorbție
- acutizarea unei afecțiuni digestive cronice (ulcer, colită)
- hemoragii digestive în antecedente recente
- pacient necooperant pentru terapie orală.

Necesarul de fier administrat parenteral (în miligrame) este:

$[Hb \text{ ideală} - Hb \text{ reală}] \times G(\text{kg}) \times X$

Se folosesc complexe coloidale dintre fier și o hidrocarbură, care sunt îndepărtate lent din circulație și degradate de către macrofage.

Fierul eliberat, ce trece extravascular, poate fi ulterior folosit de către celule.

Răspunsul hematologic este mai puțin rapid decât la preparatele orale, având în vedere această dinamică mai lentă după administrarea parenterală.

Dintre câteva preparate mai des întâlnite în practică, enumerăm:

1. Preparate de fier trivalent: Dextriferon (fier polimaltozat), 1f = 100 mg Fe 3+

2. Complexul fier- sorbitol- ac.citric: Jectofer (fier sorbitol) 1f = 100 mg Fe

Ele se administrează intramuscular profund.

Există și posibilitatea administrării intravenoase sub formă de fier dextran diluat în soluție salină și perfuzat în decurs de 8 ore.

Efectele secundare sunt rare, dar uneori foarte severe, impunând o deosebită prudență:

- cefalee, congestia feței
- adenopatie inghinală reactivă după administrarea intramusculară
- reacții anafilactice grave.

Acestea din urmă pot fi mortale și impun obligatoriu testarea toleranței înaintea primei administrări: se diluează 50 mg în 10 ml apă distilată și se administrează 1 ml lent intravenos.

De regulă se administrează 50-100 mg/zi, până la maxim 2000 mg. După control hematologic, în caz de valori în continuare scăzute ale feritinemiei, se reia aceeași secvență de administrare.

IV Tratament substitutiv

Se indică în caz de:

- anemii severe (cu Hb < 5 g%)
- afecțiuni severe agravate de hipoxie: ischemie miocardică, cerebrală, insuficiență cardiacă.

De regulă se recomandă administrarea (lentă) de concentrate eritrocitare, pentru evitarea supraîncărcării lichidiene.

V Tratament profilactic se indică:

1. La pacienți cu gastrectomie (hipoaciditatea împiedică reducerea fierului, care este forma ușor absorbabilă, și predispune la anemie feriprivă)

2. La gravide: 200 mg glutamat feros + 5 mg acid folic, cu diverse scheme:

- fie obligator, zilnic, din a doua jumătate a sarcinii,
- fie doar în caz de $Hb < 11 \text{ g\%}$, deoarece altfel ar putea fi mascată o anemie prin carență de acid folic, cu evoluție mai severă în caz de nerecunoaștere la timp.

Administrare parenterală, pentru maxim 10 zile, în ultimul trimestru de sarcină, dacă Hb este mai mică de $8 \text{ g\%}$.

3. La donatori: 1 g Fe la bărbați și 2 g Fe la femei pentru fiecare donare de 250 ml sânge.

Anemia din afecțiunile cronice

Definiție: anemia din afecțiunile cronice este o anemie moderată, ce apare în context particular :

- infecții cronice: supurații cronice, endocardita infecțioasă, tuberculoza, micoze sistemice
- boli inflamatorii: colagenoze, vasculite, boala Crohn, sacroileita, reumatismul articular acut, sarcoidoza
- neoplazii: limfoame, cancere metastatice
- boli degenerative.

Anemia apare în primele două luni de boală, apoi rămâne la niveluri constante.

Dintre **mecanismele** incriminate:

- sechestrarea fierului în macrofage, ceea ce-l face indisponibil pentru sinteza de hemoglobină
- scăderea eritropoietinei cu diminuarea producției de hematii, dar mai puțin decât în insuficiența renală
- scurtarea duratei de viață a hematiilor de către unii factori extracorpulari
- inhibarea celulelor precursorale ale seriei eritrocitare de către un factor seric (de exemplu în poliartrita reumatoidă).

Interleukina-1 (IL-1) are un rol central în instalarea anemiei prin mecanismele enumerate. Acest mediator

important al inflamației este sintetizat și secretat de monocite și macrofage în cursul infecțiilor cronice, ceea ce induce eliberarea în cascadă și a altor citokine: factorul de necroză tumorală (TNF), interleukina-6 (IL-6), interferonul gamma- cu rol în perpetuarea anemiei.

Diagnostic clinic

Pe prim plan se evidențiază simptomele bolii de bază ce a dus la instalarea anemiei (alterare a stării generale, febră, frisoane, transpirații, inapetență, scădere ponderală, mialgii, artralгии), însoțită de sindromul clinic anemic.

Diagnostic hematologic

1. *Anemie moderată normocromă normocitară sau hipocromă microcitară*, cu număr de reticulocite normal, scăzut sau ușor crescut (deci necaracteristic).

2. Metabolismul fierului:

- scăderea *sideremiei* $< 50 \mu\text{g} \%$
- *CTLF* normală sau scăzută (deoarece rezervele crescute de fier împiedică sinteza transferinei)
- *saturarea transferinei* este normală sau moderat scăzută
- *feritina serică* este normală sau moderat crescută
- crește *protoporfirina eritrocitară liberă*
- prezența unor *depozite* crescute de fier, cu hemosiderina medulară mărită, este elementul cel mai specific pentru diagnostic.

3. Asocierea unui *sindrom biologic inflamator*:

- cresc VSH, fibrinogenul, alfa₂ și gama globulina
- hipoalbuminemie
- cresc proteinele de fază acută: Proteina C reactivă, haptoglobina, ceruloplasmina, fracția C3 a complementului.

4. Coafectarea celorlalte serii în caz de infecții : leucocitoză cu neutrofilie și prezența de granulații toxice în neutrofile, trombocitoză.

Proba terapeutică la administrare de fier este negativă, iar corecția anemiei depinde doar de tratamentul cauzal eficient.

Tratamentul oral cu fier este indicat în inflamații cronice în care se asociază și un deficit de fier.

Administrarea parenterală a preparatelor de fier este contraindicată, întrucât sporește cantitatea de fier din macrofage. Ea este indicată în mod excepțional în caz de anemie severă, cu toleranță clinică slabă, sau în caz de asociere a altor tare organice.

Anemiile refractare

Definiție: anemiile refractare sunt anemii aregenerative, de origine centrală, în care se manifestă o insuficiență cronică a eritropoiezei determinată de afectarea (cel mai des de cauză necunoscută) a celulei hematopoietice pluripotente.

Debutează de obicei după 50 ani și sunt considerate cea mai frecventă formă de stare preleucemică (întrucât se pot transforma în leucemie acută mieloblastică după luni sau ani de evoluție).

La nivel central există o eritropoieză inefficientă, dar cu măduvă bogată. Diseritropoieza (deficite enzimatice, eritroblaști multinucleați) se însoțește eventual de disgranulocitopoeză (deficite enzimatice, polinucleare agranulare) și/sau displachetopoeză (plachete gigante, cu deficit de agregabilitate).

La nivel periferic apare o mare bogăție de eritroblaști, dar hematiile derivate din eritroblaștii patologici sunt și ele malformate, se distrug ușor și au o durată scăzută de viață.

Există mai multe tipuri de anemii refractare, dar cele mai importante sunt:

1. Anemia sideroblastică (sideroacrestică)
2. Anemia refractară cu mieloblastoză parțială

Anemia sideroblastică (sideroacrestică)

Definiție: este o anemie refractară caracterizată prin hiperplazie eritroblastică medulară, cu scăderea sintezei hemului și creșterea depozitelor de fier din organism.

Clasificare etiologică:

a) Forma idiopatică- forma care va fi descrisă în continuare
b) Forma ereditară, cu transmitere recesivă, ce afectează sexul masculin

c) Forma secundară:

- administrării de substanțe toxice sau medicamente: plumb, alcool, HIN, cloramfenicol, ciclofosamidă, clorambucil
- asociată cu boli inflamatorii și neoplazii: poliartrita reumatoidă, leucemii, carcinoame, mielom multiplu, metaplasia mieloidă cu mieloscleroză.

Diagnostic clinic: sindrom anemic fără particularități.

Diagnostic hematologic:

Pe frotiul periferic:

- anemie cu două populații de hematii: macrocitară normocromă și microcitară hipocromă
- reticulocite normale sau scăzute
- fier seric normal sau crescut
- număr de leucocite normal sau scăzut cu neutropenie în 1/3 cazuri
- număr de trombocite normal sau scăzut.

Aspectul măduvei osoase:

- domină prezența de eritroblaști (care sunt în proporție de 50-80% dintre toate elementele medulare), mai ales de eritroblaști bazofili (dintre care unii sunt megaloblaști în cazul carenței asociate de acid folic)

- cea mai caracteristică este prezența sideroblaștilor inelari (în proporție de 80-90%), care sunt eritroblaști ce conțin perinuclear un inel gros format din granule de fier, evidențiate prin albastru de Prusia.

Evoluția afecțiunii este cronică, cu supraviețuire de > 20 ani în caz de anemie medie.

În caz de anemie severă, când se impun transfuzii repetate, apare riscul de hemocromatoză și hepatită virală.

În anemiile idiopatice durata medie de supraviețuire este de 10 ani. Ele se transformă în 10% din cazuri în leucemie acută.

Tratament: în forma ereditară și idiopatică se poate obține o corecție parțială prin

1. Tratament substitutiv- cu masă eritrocitară.
2. Acid folic 5 mg/zi 15 zile/lună.
3. Vitamina B6 200 mg/zi 3 luni.

Dintre preparatele nou introduse, ce ameliorează prognosticul, sunt: eritropoietina, interleukina 3, factori de stimulare ai coloniilor pentru macrofage și granulocite (GM-CSF).

În formele secundare prognosticul depinde de boala de bază, iar tratamentul este în primul rând cauzal, cu ameliorări sub acid folic sau doze mari de vitamina B6.

Anemia refractară cu mieloblastoză parțială

Definiție: este o anemie refractară manifestată ca un sindrom anemic cu episoade febrile neexplicate și complicații infecțioase.

Tabloul hematologic este asemănător cu cel din forma idiopatică, dar cu unele particularități:

- pe frotiul periferic sunt prezente 5-20% elemente tinere din seria granulocitară și eritroblaști
- la nivel medular se constată un exces de elemente tinere din seria granulocitară (mieloblaști și promielocite).

Evoluția este severă; este o stare preleucemică, ce evoluează în 1/2 cazuri spre leucemie acută mieloblastică.

Aproximativ 1/3 din cazuri supraviețuiesc peste 2 ani, cauza decesului fiind frecvent legată de infecțiile severe, prin deficit calitativ al granulocitelor.

Evoluția se poate realiza și spre leucemie cronică granulocitară sau mielomonocitară.

Tratamentul:

- scop substitutiv, prin transfuzii repetate
- tratament energetic al infecțiilor.

CAPITOLUL V

Anemii normocrome normocitare

Definiție: anemiile normocrome normocitare reprezintă un grup de anemii ce cuprinde:

1. Anemia posthemoragică acută
2. Unele anemii hemolitice
3. Anemii din bolile cronice (ce pot avea și caracter hipocrom, de aceea au fost tratate la capitolul anemiilor hipocrome)
4. Anemii leucoeritroblastice.

Anemiile normocrome normocitare au următoarele *caractere morfologice*:

- hematii normocrome (colorație normală - cu prezența unei zone centrale mai palide ce ocupă $1/3$ din diametrul celular)
- hematii normocitare (cu diametrul normal)
- VEM normal.

Anemia posthemoragică acută

Definiție: anemia posthemoragică acută este o anemie normocromă normocitară ce survine prin scăderea bruscă, unică și abundentă a masei sanguine după o hemoragie internă sau externă.

Cauze:

- hemoragii la nivelul tubului digestiv: ulcerul gastro-duodenal (care este cea mai frecventă cauză la sexul masculin), neoplazii, hemoroizi
- hemoragii genitale: sarcina extrauterină (care este cea mai frecventă cauză la sexul feminin), meno sau metroragii

- hemoragia pulmonară în: tuberculoză, abces pulmonar, bronșiectazie, neoplasm bronhopulmonar
- hemoragii masive în traumatisme sângere.

Hemoragiile pot fi:

1. Externe

2. Interne

a.) *Exteriorizate* (de ex. hemoragii digestive sau genitale)

b.) *Neexteriorizate* (de ex. hemoragii intrapleurale sau intraperitoneale), care sunt cel mai dificil de diagnosticat

Gravitatea anemiei depinde de:

- cantitatea de sânge pierdută
- sediul și viteza hemoragiei
- prezența unor tare anterioare
- intervalul scurs de la debutul hemoragiei

Diagnostic clinic:

Manifestările clinice inițiale exprimă cantitatea totală de sânge pierdut și nu intensitatea anemiei, al cărei aspect este modificat de mecanismele reflexe de compensare.

1. Pierdere de ~ 10% din volemie (0,5 l) este asimptomatică, dar poate induce la unele persoane reacții vagale (slăbiciune, transpirații reci, hipotensiune arterială, eventual sincopă)
2. Pierdere de ~ 20% din volemie (1 l) este asimptomatică în clinostatism, dar produce amețeli, tahicardie moderată, hipotensiune arterială și lipotimii în ortostatism.
3. Pierdere de ~ 30% din volemie (1,5 l) produce tahicardie importantă la eforturi minime, hipotensiune arterială severă în ortostatism (scăderea tensiunii arteriale la valori sub 60-80 mmHg)
4. Pierdere de ~ 40% din volemie (2 l) produce șoc hipovolemic, scăderea presiunii venoase centrale, tahicardie în repaos, puls filiform, tegumente umede și reci, agitație, anxietate sau adinamie, sete, polipnee, greață, tendință la pierdere conștienței

5. Pierderea de ~ 50% din volemie (2,5 l) produce șoc sever (cu dispnee, puls imperceptibil, tensiunea arterială tinde să se prăbușească, transpirații profuze și reci, jugulare colabate, pierderea conștienței).

Sindromul anemic propriu-zis se manifestă ulterior pe primul plan, după corectarea volemiei și hemodiluție consecutivă și constă în paloare, astenie, amețeli, dispnee, tahicardie.

Tabloul hematologic evoluează în 3 etape:

1. În primele 24 ore de la declanșarea hemoragiei:
 - trombocitoză $>400.000/\text{mm}^3$ (până la $1.000.000/\text{mm}^3$) chiar din prima oră, prin mobilizarea rezervelor, ce durează câteva zile
 - leucocitoză $>10.000/\text{mm}^3$ (până la $30.000/\text{mm}^3$, ca o reacție leucemoidă)- ce apare după 2-6 ore prin același mecanism ca trombocitoza; pe frotiul periferic apar mielocite și metamielocite
 - Hb, Ht fals normale (prin hemoconcentrație)
2. În următoarele 2 zile:
 - hemodiluție (determinată de mobilizarea lichidului din spațiul interstițial)
 - scăderea lentă a hematocritului (în funcție de cantitatea de sânge pierdută, la 20-30%)
 - scăderea hemoglobinei (anemie normocromă la persoanele cu hemogramă normală anterior sângerării, sau hipocromie în cazul unei carențe asociate anterioare de fier).
 - scăderea proteinelor (prin hemodiluție)
 - scăderea clorului
 - creșteri modeste ale ureii în hemoragia digestivă (prin digestia proteolitică a sângelui în tubul digestiv)
 - creșterea bilirubinei (prin resorbția sângelui extravazat interstițial sau intracavitar, sau prin hemoliza la care sunt expuse hematiile tinere cu fragilitate crescută)

3. În următoarele 2-3 săptămâni

La 3-5 zile de la hemoragie se instalează reticulocitoza, cu un caracter intens regenerativ ($>5\%$) și care este maximă la 6-11 zile, când ajunge până la valori de 10-15%.

Odată cu creșterea numărului de reticulocite și de eritroblaști oxifili, pe frotiu apar macrocitoză, policromatofilie și chiar eritroblastoză în formele grave.

Modificările hematologice și biochimice se ameliorează treptat, cu normalizare în 3-4 săptămâni.

Repetarea hemoragiei poate duce la tabloul de anemie feriprivă, cu pierderea caracterului hiperregenerativ și transformare din anemie normocromă în anemie hipocromă, microcitară.

La 3-5 zile de la hemoragie mielograma arată proliferare eritroblastică și o intensă reacție mielocitară și megacariocitară.

Diagnosticul diferențial se realizează cu anemii hemolitice, atunci când hemoragia nu se exteriorizează și se însoțește de icter și febră.

Prognosticul depinde de:

- mărimea, viteza și durata hemoragiei
- vârsta pacientului și terenul preexistent

Tratamentul are următoarele obiective:

1. Stoparea pierderilor: hemostaza + tratamentul etiologic
2. Refacerea volumului circulant: tratament substitutiv
3. Corectarea anemiei.

Pacientul va păstra repaos la pat și va fi spitalizat în formele grave sau cu hemoragie internă (cu evoluție imprevizibilă)

I. Tratament hemostatic

1. Tratament substitutiv cu transfuzii repetate masive (ce au și rol hemostatic)
2. Medicamentos- cu preparate ca:
 - Fibrinogen uman
 - Venostat 2 f iv, apoi 1 f de 3-4 ori/zi

- Etamsilat 2 f iv, apoi 1 f de 3-4 ori/zi
- Carbazocrom (adrenostazin) 2-3 f/zi în piv
- Aprotinina (trasyolol) 2 f iv apoi ½ f/oră
- Vitamina K (fitomenadiona) 1-2 f iv/zi

3. Chirurgical, în caz de lipsă de eficiență a hemostazei medicamentoase

II. Refacerea volemiei:

- administrarea unui volum de lichid în raport cu volumul de sânge pierdut
- montarea unei perfuzii cu glucoză 10% de menținere a abordului venos
- expandare plasmatică cu: soluții cristaloide (Dextran), gelatină (Plasmagel), plasmă sau sânge integral (în caz de pierderi volemice > 20%).

Se urmărește eficiența tratamentului în funcție de:

- puls, tensiune arterială
- stare de umplere a jugularelor
- refacerea aspectului normal al tegumentelor (culoare, temperatură, dispariția transpirațiilor profuze)

Un semn clinic foarte valoros de persistență a hemoragiei este persistența tahicardiei; perfuzia se sistează când pulsul începe să se normalizeze.

III. Corectarea anemiei:

- se realizează prin transfuzii repetate
- dacă nu există carență anterioară de fier, iar hemoragia nu este foarte severă, regenerarea anemiei se realizează fără tratament medicamentos
- regimul igienico-dietetic impune un consum mărit de ficat, gălbenuș, verdețuri
- în cazul unui deficit marțial latent anterior, se indică administrarea unui preparat de fier oral.

CAPITOLUL VI

Anemii hemolitice

Definiție: anemiile hemolitice sunt anemii normocrome regenerative de cauză congenitală sau dobândită și care au ca mecanism patogenic comun scurtarea duratei de viață a hematiilor.

Globulele roșii (a căror durată medie de viață este de 120 zile) pot suferi o distrucție prematură prin:

1. **Hemoliză intravasculară** (într-un număr mai mic de cazuri), precipitată de traumatizarea globulelor roșii, fixarea complementului la nivelul hematiilor sau indusă de toxice exogene.
2. **Hemoliză extravasculară**, ce are loc după ce globulele roșii anormale au fost preluate de macrofage și transportate la nivel splenic, hepatic sau medular unde sunt distruse (mecanism prezent în majoritatea anemiilor hemolitice).

Acest sistem de fagocite mononucleare îndepărtează hematiile din circulație în caz de:

- a) anomalii ale suprafeței eritrocitare
- b) modificări fizice ce scad deformabilitatea globulelor roșii și le împiedică să treacă intacte prin sistemul de filtrare splenic.

Deformabilitatea hematiilor depinde de :

- proprietățile elastice ale membranei
- raportul dintre suprafață și volum
- concentrația intracelulară de hemoglobină sau de condensarea hemoglobinei în precipitate sau polimeri.

Modificările la nivelul unuia dintre acești factori induce o distrucție prematură a hematiilor și apariția unei anemii hemolitice. În funcție de mecanismele implicate în hemoliză, se descrie clasificarea etiopatogenică prezentată în tabelul nr.5.

Tabel nr.5

Clasificarea etiopatogenică a anemiilor hemolitice

I. Extracorpulare – sunt anemii dobândite, determinate de :

1. Factori extrinseci

- boli însoțite de splenomegalie
- prezența de autoanticorpi: anemii cu mecanism imun
- traume mecanice: anemia hemolitică microangiopatică
- cauze toxice directe: malarie, infecția cu *Clostridium*

2. Prin anomalii ale membranei : acantocitoza

II. Intracorpulare

1. Anomalii ale membranei

- a) Ereditare: sferocitoza, rare- eliptocitoza, stomatocitoza
- b) Dobândite: hemoglobinuria paroxistică nocturnă

2. Anomalii ale conținutului hematiei- ereditare :

- a) Defecte în șuntul hexozomonofosfat
- b) Defecte enzimatic
- c) Talasemii
- d) Hemoglobinopatii.

Ca urmare a hemolizei cronice, prin hipoxia cronică secundară, se produce o hiperplazie eritroidă medulară, cu modificarea sau chiar inversarea raportului normal de 3/1 dintre seria granulocitară și cea eritrocitară. Măduva osoasă normală poate crește producția eritrocitară până la de opt ori față de nivelul de bază, iar reacția eficientă de compensare medulară se traduce periferic într-un număr crescut de reticulocite.

Anemia apare practic atunci când este depășită capacitatea de regenerare medulară.

Dar hemoliza cronică implică și un consum permanent (cu posibila epuizare consecutivă) a acidului folic și vitaminei B12, ce sunt catalizatori naturali ai țesutului hematopoietic. În acest caz este posibilă scăderea pasageră a numărului de eritroblaști

medulari, iar scăderea numărului de hematii și a cantității de hemoglobină este disproporționat mai mare față de gradul moderat al hemolizei.

Scăderea numărului de eritroblaști poate fi determinată suplimentar și de :

- acțiunea directă a agentului ce a indus hemoliza asupra precursorilor seriei roșii
- infiltrația medulară cu celule neoplazice.

Diagnostic

I. Se bazează în primul rând pe date de laborator ce demonstrează distrucția crescută a hematiilor.

II. În condiții de regenerare obișnuită, hemoliza se asociază cu o creștere a eritropoiezei, de aceea în diagnostic sunt cuprinse și date ce demonstrează mărirea activității eritropoietice.

I. Diagnosticul de laborator al hemolizei propriu-zise

1. Hemoliza extravasculară

Se bazează în primul rând pe evidențierea creșterii bilirubinei și a derivaților săi în plasmă, urină, materii fecale.

Prin distrucția hematiilor de către fagocitele mononucleare (monocite-macrofage) este eliberată bilirubină indirectă, neconjugată, care este insolubilă în apă și circulă în plasmă legată de albumină, care o transportă spre ficat. La nivel hepatic are loc conjugarea bilirubinei, formarea compusului direct hidrosolubil, ce va fi apoi excretat prin căile biliare în intestin.

Bilirubina conjugată este transformată în urobilinogen de către flora bacteriană din ileonul terminal și colon. Urobilinogenul poate fi reabsorbit, intrând în circulația entero-hepatică (de unde o mică parte se elimină urinar), sau este eliminat prin materiile fecale ca stercobilinogen.

Creșterea bilirubinei indirecte indică depășirea capacității normale de conjugare a bilirubinei de către ficat și este cel mai

bun indicator de hipercatabolism al hemului la pacienții cu hemoliză.

La creșterea bilirubinei indirecte peste 3 mg% apare colorația icterică.

Bilirubina directă este normală în cazul anemiilor hemolitice, iar mărirea ei indică prezența asociată a unei disfunții hepatice sau a unui icter obstructiv.

Bilirubina indirectă poate să crească și în caz de eritropoieză inefficientă, prin distrucția exagerată a precursorilor hematiilor la nivel intramedular.

În paralel cu creșterea bilirubinei indirecte, în anemiile hemolitice se notează:

- Creșterea urobilinogenului excretat urinar, dar fără prezența de bilirubină în urină (bilirubina în exces este cea indirectă, legată de albumină, ce nu poate trece prin glomerulul renal, definind icterul acolic)
- Creșterea urobilinogenului din fecale (stercobilinogen) care determină culoarea închisă a scaunului; evidențierea stercobilinogenului are un rol important în diagnosticul hemolizei în care nu se evidențiază de la început creșterea bilirubinei indirecte.
- Prin catabolismul hemului, în afară de bilirubina "clasică", rezultă și un produs numit bilirubina "de șunt", care apare precoce în stercobilinogen și permite evidențierea eritropoiezei inefficiente când celelalte teste sunt normale.

2. Hemoliza intravasculară

Prin liza intravasculară a globulelor roșii este eliberată hemoglobină, care se leagă de o alfa globulină (haptoglobină) care se găsește în concentrații mari în plasmă și ser. Complexul hemoglobină-haptoglobină este eliminat în câteva minute de sistemul fagocitelor mononucleare, ceea ce duce la scăderea nivelului de haptoglobină (valoare normală de 100 mg%).

Este posibilă scăderea haptoglobinei și în hemoliza extravasculară intensă, prin eliberare a unei cantități mari de hemoglobină din sistemul monocit-macrofag.

Sinteza de haptoglobină scade în afecțiuni hepatice și crește în inflamații (face parte din reacții de fază acută)

Dacă hemoglobina nelegată este în cantitate mare, prin depășirea capacității de fixare a haptoglobinei se produce creșterea hemoglobinei libere plasmatice (valoare normală 5 mg%).

Hemoglobina liberă plasmatică este filtrată glomerular și apoi reabsorbită tubular, unde este și catabolizată. Fierul heminic care rezultă este încorporat în feritină și hemosiderină. Prezența hemosiderinei urinare (evidențiată cu albastru de Prusia) demonstrează că rinichiul a filtrat o proporție importantă de hemoglobină liberă. Când capacitatea de reabsorbție tubulară este depășită, apare de asemenea hemoglobinuria (ce indică o hemoliză intravasculară intensă).

Din hemoglobină se eliberează hemul care are 2 posibilități:

A. Să se lege specific de hemopexină, care este o betaglobulină, iar combinația dintre hem și hemopexină este reținută de către hepatocite.

B. Să se lege de albumină formând methemalbumina – complex întâlnit doar în hemoliza severă intravasculară.

II. Demonstrarea creșterii activității eritropoietice:

Determinarea numărului de reticulocite este cel mai util test pentru evaluarea inițială, deoarece acest tip de anemie este de obicei intens regenerativă. Anemia este normocromă și apare doar când hemoliza depășește capacitatea de regenerare.

Pe *frotiul periferic* se evidențiază:

- reticulocitoză cu hematii policromatofile, anizocitoză și poikilocitoză
- eritroblastoza
- macrocitoză (în caz de epuizare a rezervelor de acid folic și vitamina B12)

- evidențierea de hematii anormale: microsferocite, ovalocite, stomatocite, schizocite (fragmente de hematii), hematii "în seceră", hematii crenelate, hematii "în țintă"

- leucotrombocitoză în caz de hemoliză acută

În *măduva hematopoietică* se observă:

- modificarea raportului dintre elementele seriei albe și celulele nucleate ale seriei roșii de la 3/1 cât este normal, la 1/1
- prezența de numeroși eritroblaști cu dispunere "în cuihuri", ce realizează aspectul de măduvă albastră
- creșterea numărului de mitoze în seria roșie
- creșterea depozitelor intramedulare de fier.
- aspect de megaloblastoză în caz de hiperconsum, cu scăderea rezervelor de vitamina B12 și acid folic.

Marcarea hematiilor cu crom radioactiv permite evidențierea scurtării duratei de viață a acestora și oferă informații despre locul principal unde are loc hemoliza.

Tabel nr.6

Diagnostic paraclinic în anemii hemolitice :

I. Examene de laborator ce demonstrează distrucția de globule roșii

		În hemoliza extravasculară	În hemoliza intravasculară
1. În sânge	Bilirubina indirectă	Crescută	Crescută
	Haptoglobina	Scăzută	Scăzută marcat
	Hemopexina	Normală	Scăzută
	Methemalbumina	Absentă	Crescută
	Hemoglobina	Normală	Crescută
	LDH	Crescută	Crescută
Scăderea duratei de viață a hematiilor (demonstrată prin hematii marcate cu crom)			
Scădere a hemoglobinei glicozilate până la 2-5% (normal 6-8%)			

2. În urină	Bilirubină	Absentă	Absentă
	Urobilinogen	Crescut	Absent
	Hemoglobină	Absentă	Prezentă
	Hemosiderină	Absentă	Prezentă
3. În fecale	Stercobilinogen	Variabil crescut	

II. Examen de laborator ce demonstrează creșterea eritropoiezei

1. În sânge periferic

- reticulocitoză, policromatofilie
- eritroblastoză și apariția de hematii anormale (cu punctații bazofile)
- macrocitoză
- leucotrombocitoză

2. În măduva osoasă

- hiperplazie eritroblastică

3. Creșterea turnoverului fierului plasmatic și eritrocitar

4. Analize particulare

- Modificări morfologice pe frotiu: prezența de sferocite, eliptocite, acantocite, stomatocite, drepanocite, hematii în "semn de tras la țintă", schizocite
- Rezistența osmotică: scăzută în sferocitoza ereditară
- Testul autohemolizei: evidențiază autohemoliza spontană a sângelui defibrinat, incubat 48 ore la 37°C (normal: 2%). Intensificarea hemolizei poate fi:
 - tip I- creștere moderată a hemolizei, parțial corectată de adaosul de glucoză sau ATP în deficitul de gluco-6-fosfat-dehidrogenază
 - tip II- creștere importantă a hemolizei (până la 13%), corectată de ATP, în deficitul de piruvatkinază
 - tip III- creștere importantă a hemolizei, mult corectată de adaosul de glucoză sau ATP- în sferocitoză
- Electroforeza hemoglobinei
- Testul Coombs direct și indirect.

Diagnosticul tipului evolutiv de hemoliză

1. Hemoliză acută

Diagnostic clinic:

- astenie brusc instalată, cefalee, agitație, febră, frisoane
- dureri abdominale ce pot simula abdomen acut, dureri lombare
- icter flavinic (fără prurit)
- oligoanurie, urini roșii, scaune hipercrome

Diagnostic biologic:

În sângele periferic

- anemie normocromă normocitară intens regenerativă (cu reticulocite peste $500.000/\text{mm}^3$), leucotrombocitoză
- creșterea bilirubinei indirecte
- hemoglobinemie $>20\text{mg}\%$
- creșterea fierului seric
- scăderea haptoglobinei

În urină: hemosiderinurie

În măduva osoasă: eritroblastoză medulară "în cuiburi".

2. Hemoliză cronică

Diagnostic clinic:

În anemiile hemolitice dobândite sau în cele congenitale hemoliza se instalează cel mai frecvent insidios, cu manifestări moderate:

- sindrom anemic, paloare cu tentă subicterică
- icter nepruriginos
- splenomegalie (mai frecventă în formele congenitale), eventual asociată cu hepatomegalie
- scaune și urini hipercrome
- în anemiile hemolitice congenitale severe se constată deseori deformări osoase (prin expansiunea țesutului eritropoietic în medulara oaselor frontale, parietale,

maxilare), cu expresie radiologică caracteristică (calotă "în perie" sau craniu "în turn"); rareori fracturi patologice

- tot în anemiile hemolitice congenitale se asociază deseori litiaza biliară (pigmentară) și mai rar ulcere cronice ale gambei.

În evoluția cazurilor de anemie hemolitică congenitală pot apare:

- crize aplastice favorizate mai ales de infecția cu parvovirus
- crize hemolitice
- crize megaloblastice secundare epuizării rezervelor de vitamina B12 și foliați.

Diagnostic biologic

În sângele periferic:

- anemie normocromă normocitară regenerativă
- creșterea bilirubinei indirecte
- creșterea hemoglobinei plasmatice $>5 \text{ mg\%}$
- creșterea fierului seric $>150 \text{ gama\%}$
- scăderea haptoglobinei

În urină – icter acoloric (fără bilirubină)

- creșterea urobilinogenului
- hemoglobinurie (când hemoglobinemia are valori mai mari de $100 \text{ mg\%}$)

În măduva osoasă: eritroblastoză medulară.

Diagnosticul diferențial al anemiilor hemolitice

1. Mioglobinuria din distrucții musculare întinse
2. Alte afecțiuni în care se asociază anemie și icter
 - a) Anemia posthemoragică acută cu sângerare în țesuturi sau cavități închise (în care se notează icter de resorbție)
 - b) Anemia megaloblastică cu eritropoieză inefficientă
3. Alte afecțiuni în care se asociază anemie cu reticulocitoză
 - a) Anemia posthemoragică
 - b) Reticulocitoza din cursul tratamentelor cu fier, vitamina B12 sau acid folic.

În evoluția cazurilor de anemie hemolitică congenitală pot apare:

- crize aplastice (doar pe seria roșie), cu durată medie de 7 zile, având drept cauză probabilă infecția cu gram negativi sau parvovirusuri (tipul B19)
- crize hemolitice
- crize megaloblastice secundare epuizării rezervelor de vitamina B12 și folați.

Sferocitoza ereditară

(Anemia sferocitară, microsferocitoza, icterul cronic familial, icterul cronic acoluric, icterul hemolitic congenital, boala Minkowsky- Chauffard)

Definiție și patogenie:

Sferocitoza este o anemie transmisă ereditar, cu caracter autosomal dominant, care este tipul cel mai comun al anemiilor hemolitice determinate de un defect al membranei globulului roșu.

Defectul principal este determinat de modificări la nivelul citoscheletului celular (scăderea conținutului în spectrină și o perturbare a interacțiunii dintre spectrină și proteina 4.1).

Citoscheletul este foarte important în menținerea formei normale, biconcave, a hematiei. Alterarea sa, împreună cu modificările ce apar datorită pasajului repetat prin microcirculația splenică (când se pierd fragmente din membrană) duce la aspectul hematiei de microsferocit. Aceste hematii cu aspect sferocitar au o suprafață membranară mult redusă față de volumul normal de hemoglobină, iar membrana celulară este instabilă, permițând pătrunderea crescută a apei intraeritocitar. Aceste hematii sunt mult mai puțin deformabile și fragile decât cele normale, astfel încât vor fi reținute intrasplenic și sechestrate de macrofagele locale, cu scăderea duratei de viață. Proporția de distrugere a hematiilor sferocitare rămâne relativ constantă la un același pacient pe parcursul vieții, dar există și perioade de intensificare a hemolizei.

Incidență și răspândire

Sferocitoza ereditară poate fi întâlnită pe toate continentele, predominant la rasa albă și în nordul Europei (unde ajunge la 2-3 cazuri/10.000 de indivizi sănătoși).

În România este cea mai răspândită anemie hemolitică intracorpusculară.

Diagnostic

Deseori în antecedentele heredocolaterale se constată prezența de membri ai familiei cu aceeași afecțiune, cu episoade repetate de hemoliză, sau cu litiază biliară.

Din punct de vedere **clinic** există o mare diversitate ce variază de la forma asimptomatică (cu diagnostic fortuit) până la anemie severă cu hemoglobină de 4-5g%.

Vârsta apariției primelor semne este variabilă: din primele luni de viață sau abia la vârsta a III-a.

Semnele de **debut** sunt necaracteristice: dezvoltare fizică întârziată, scăderea capacității de concentrare, astenie fizică.

În **perioada de stare** se constată:

- tulburări de dezvoltare psihosomatică- pacienți cu aspect infantil, cu dezvoltare genitală slabă și pubertate întârziată
- distrofie cranio-facială: aspect mongoloid cu asimetrie facială și deformații osoase, cu oase frontale proeminente, frunte boltită, pomeți dezvoltați, oasele nasului lățite, calota alungită cu aspect de craniu "în turn"
- tegumente și mucoase palide, cu icter de intensitate medie
- ulceratii cronice, gambiere, distale (mono sau bilaterale); sunt favorizate de traumatisme, iar după vindecare lasă zone de hiperpigmentare ce alternează cu zone sidefii
- mărire de volum a splinei mică sau moderată
- litiază biliară care în 10-20% din cazuri poate evolua spre icter colestatic sau colecistită acută litiazică.

În **evoluție** pot apare crize de aplazie sau hipoplazie (eritroblastopenie pasageră) cu scăderea brutală a hemoglobinei și a numărului de reticulocite. Ele sunt declanșate de obicei de

boli infecțioase obișnuite (pneumonii bacteriene, infecții cu parvovirusuri, infecții biliare cu E. Coli), dar și de sarcină, lehezii, alcool, eforturi fizice mari.

Faza de regenerare este de 3-4 zile în formele ușoare și 10-15 zile în formele severe.

Ca și în alte anemii hemolitice poate apărea pasager aspectul de anemie megaloblastică prin consumul crescut de acid folic datorită eritropoiezei accelerate.

Diagnostic de laborator:

- aspect de hemoliză extravasculară, cu număr de globule roșii ușor scăzut ($3-4 \text{ mil/mm}^3$)
- pe frotiul periferic: elementul patognomonic- prezența de sferocite (hematii mai mici, intens colorate, cu dispariția zonei centrale mai clare), în proporție de $>50\%$
- VEM normal sau ușor scăzut
- CHEM crescut (prin scăderea suprefetei membranare față de volum)
- Reticulocitoză 3-25% cu creșteri până la 50% în episoadele severe de hemoliză și cu scădere în crizele aplastice

Mielograma: aspect de hiperplazie eritroblastică.

Testele de hemoliză demonstrează o rezistență eritrocitară alterată:

1. Scăderea rezistenței osmotice; sferocitele au o plasticitate redusă cu tendință la hiperinflare și distrugere în soluție salină de 0,6- 0,8 g% la testul de fragilitate osmotică, față de liza normală a hematiilor la concentrația de aproximativ 0,5g%.

Un test mai simplu este cel al autohemolizei: se incubează sânge integral în condiții sterile la 37°C . În mod normal 4% dintre hematii sunt lizate după 24 de ore, pe când în sferocitoza ereditară procentul crește la 10-20%. Adăosul de glucoză înaintea incubării sângelui diminuează mult autohemoliza, deoarece glucoza stimulează pompa activă de sodiu menținând

un conținut scăzut de apă intraeritrocitar și crescând astfel rezistența hematiei.

2. Scăderea rezistenței mecanice a hematiilor

Diagnostic diferențial

1. Hipercolalemia familială Gilbert – accentuată de febră și post prelungit.

2. Hiperbilirubinemia neconjugată posthepatitică- impune diagnostic diferențial în cazul hemolizei compensate, dar spre deosebire de aceasta din urmă, nu se însoțește de creșterea numărului de reticulocite, de evidențierea sferocitozei sau scăderea rezistenței osmotice.

Tratament

Profilactic – sfat genetic pentru evitarea nașterilor în cupluri cu această boală.

Urmărirea activă a pacienților depistați, cu administrare de acid folic (profilaxia macrocitozei, în caz de epuizare a rezervelor) și coleretice (pentru profilaxia litiazei biliare).

În timpul crizelor hemolitice se impune repaos la pat, perfuzii cu dextran, la nevoie transfuzii cu masă eritrocitară.

Splenectomia se indică în următoarele situații:

- forma medie sau severă
- splenomegalie ce determină complicații prin compresie mecanică
- splină nu foarte mult mărită, dar cu infarcte repetate.

Splenectomia permite creșterea duratei de viață a hematiilor, dar expune la riscuri de infecții severe (mai ales cu pneumococi, cu risc letal la copii <5 ani). De aceea preoperator se impune vaccinare anti-pneumococică, iar post operator tratament profilactic cu penicilină ca în reumatismul articular acut. În principiu se temporizează splenectomia, dacă este posibil după vârsta de 5 –10 ani.

După intervenția chirurgicală anemia se corectează, dar se menține aspectul de sferocitoză, alături de hematii cu corpusculi Howell-Jolly)

Eliptocitoza ereditară (Ovalocitoza)

Eliptocitoza este o boală transmisă autosomal dominant, caracterizată prin prezența unui procent crescut (25-90%) de hematii ovale (eliptocite) în sângele periferic, care evoluează cu anemie hemolitică. Mecanismul este, ca și în cazul sferocitozei, prezența unui defect la nivelul citoscheletului: afectarea spectrinei sau a proteinei 4.1.

Pacienții heterozigoți au hemoliză absentă sau compensată și nu prezintă anemie. Pacienții homozigoți au de obicei anemie severă chiar din prima parte a vieții.

Tratamentul se indică în formele cu hemoliză și anemie severă și constă în splenectomie.

Acantocitoza

Este o anemie hemolitică rară, cu scăderea rezistenței globulare și hemoliză consecutivă. Pe frotiul periferic apare aspectul de hematii "cu țepi", asemănător cu o castană verde.

Anemii hemolitice ereditare prin anomalii ale enzimelor eritrocitare (enzimopatii)

Funcționarea optimă a șuntului pentozo-monofosfaților permite protejarea hematiilor de acțiunea nocivă a unor agenți oxidanți.

În mod normal, acțiunea unui medicament sau toxine asupra globulelor roșii determină creșterea de câteva ori a cantității de glucoză metabolizată pe calea acestui șunt. În acest fel se produce regenerarea glutatationului redus și este împiedicată oxidarea grupărilor sulfhidrice din structura hemoglobinei.

Apariția unui defect ereditar al enzimelor de pe această cale metabolică duce la scăderea glutatationului redus, oxidarea grupelor sulfhidrice hemoglobinice și la tendința acestuia din urmă de a precipita intracelular sub forma corpurilor Heinz.

Deficitul de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază

Deficitul de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază (G6PD) este cel mai frecvent deficit congenital al șuntului pentozo-monofosfat.

Este o afecțiune genetică cu transmisie recesivă; gena responsabilă este plasată pe cromozomul X, de aceea manifestarea clinică este cea mai exprimată la bărbați (XY) și ceva mai puțin la femeile homozigote (XX).

La femeile heterozigote activitatea G6PD este menținută la un nivel suficient de către cromozomul X normal. S-a demonstrat că deficiența de G6PD protejează femeile heterozigote de infecția cu *Plasmodium falciparum* (care se îmbolnăvesc mai rar de malarie în zonele endemice cu acest parazit).

Această enzimopatie afectează peste 100 de milioane de persoane, dintre care mai frecvent pe cele de sex masculin, aparținând rasei negre, sau care locuiesc în Bazinul Mediteranean și în Asia de Sud-Est.

Deficitul de G6PD determină scăderea cantității de NADPH și GSH (glutation redus). În prezența unor substanțe oxidante se acumulează sulfhemoglobină și methemoglobină, iar materialul peptidic hemoglobinic oxidat precipită cu formare de corpi Heinz. Hematiile conținând corpii Heinz devin foarte fragile și sunt sechestrate splenic.

Uneori este posibilă și o hemoliză intravasculară, dacă la procesul de oxidare sunt supuse și unele componente ale membranei eritrocitare.

Din punct de vedere clinic se descriu mai multe tipuri de manifestări ale deficitului de G6PD :

I. Hemoliza acută

Este declanșată de unele infecții sau de administrarea unor medicamente oxidante – cel mai frecvent fiind incriminate antimalarice, sulfonamide, analgezice (aspirina, fenacetina).

Evoluția hemolizei se realizează în trei etape:

1. *Faza de hemoliză acută*- începe după 1-3 zile de la impactul substanțelor oxidante și este maximă după 7-10 zile.

Intensitatea hemolizei depinde de tipul de substanță administrată și de doză, precum și de importanța deficitului enzimatic.

2. *Faza de regenerare*- este etapa în care se constată oprirea hemolizei și apariția semnelor de regenerare.

Liza eritocitară se oprește chiar dacă medicamentul este administrat în continuare, întrucât acțiunea substanțelor oxidante se exercită doar asupra hematiilor bătrâne, cu un nivel mai scăzut de G6PD.

3. *Faza de rezistență*- este acea etapă în care hematiile tinere, cu un echipament enzimatic suficient, le înlocuiesc pe cele distruse, iar anemia este astfel corectată.

II. Icterul neonatal este semnalat la unii nou-născuți (ce prezintă deficit de G6PD) din Grecia, Italia, China, Thailanda.

După perioada neonatală evoluția este favorabilă, dar este posibilă reapariția ulterioară de episoade hemolitice.

III. Anemia hemolitică congenitală nesferocitară- este forma în care pacienții prezintă un deficit important de G6PD, cu anemie și hemoliză prezente în mod constant.

IV. Favismul este o anemie hemolitică dezvoltată la pacienții cu deficit de G6PD ce prezintă sensibilitate la o specie de fasole (*Vicia Fava*). După ingestia boabelor (sau chiar simpla inhalare a polenului acestei plante) se declanșează o hemoliză acută, cu hemoglobinurie.

Diagnosticul pozitiv al deficitului de G6PD se bazează pe:

- contextul familial
- sexul masculin
- prezența contextului sugestiv (infecții sau administrare de substanțe oxidante)
- elemente de anemie hemolitică
- evidențierea corpiilor Heinz intraeritrocitari

- testul Brewer, care se bazează pe faptul că în hematiile tratate cu nitriți (ce donează grupe NO) se formează methemoglobină (de culoare brună), proces care este reversibil în cazul hematiilor normale la administrarea de agenți reductori (albastru de metilen-glucoză); prin refacerea rezervelor de NADPH methemoglobina se transformă în oxihemoglobină, iar culoarea virează în roșu. În cazul deficitului de G6PD nu se mai reface capitalul de NADPH, astfel încât formarea de methemoglobină este ireversibilă, iar sângele rămâne de culoare brună;
- testul cu cianură-ascorbat este un test mai sensibil: grupa CN poate preveni efectul oxidant al acidului ascorbic în hematiile normale, dar nu influențează hematiile cu deficit de G6PD;
- teste enzimatic- ce măsoară cantitatea de NADPH sintetizată intraeritrocitar sub acțiunea G6PD;
- aprecierea activității G6PD prin metoda spectrofotometrică.

Tratament

Profilaxia bolii implică informarea pacienților cu privire la riscul administrării de substanțe oxidante și evitarea stresurilor oxidante (inclusiv tratamentul corect al infecțiilor).

În hemoliza acută se practică hidratare (profilaxia insuficienței renale acute prin precipitarea hemoglobinei la nivelul tubulilor renali) și transfuzii sanguine.

Dializa renală se indică în caz de hemoliză severă cu hemoglobinurie masivă și insuficiență renală acută.

Splenectomia se indică (în funcție de particularitățile individuale) la pacienții cu hemoliză cronică- varianta mediteraneană.

La nou-născuți poate fi necesară exsanguinotransfuzia.

Deficitul de piruvat-kinază

Deficitul de piruvat-kinază (PK) este o afecțiune transmisă autosomal recesiv caracterizată prin autohemoliză cronică, manifestată clinic doar la homozigoți.

Prin activitatea enzimatică deficitară se produc:

- carență de ATP- cu un deficit energetic celular ce scade randamentul pompei cationice; hematiile se hiperhidratează, devin sferice și rigide (ceea ce favorizează hemoliza extravasculară)
- acumulare de 2,3 difosfoglicerat care favorizează o legare slabă a oxigenului la hemoglobină, cu ameliorarea toleranței la anemie.

Manifestările clinice și hematologice de hemoliză sunt intensificate în caz de infecții.

Pentru diferențierea de alte tipuri de anemii hemolitice se folosesc:

- testul la autohemoliză: se incubează sânge timp de 48 de ore cu sau fără adaos de glucoză; în cazul deficitului de PK se constată autohemoliză în ambele cazuri, în timp ce în sferocitoza ereditară și în deficitul de G6PD hemoliza este absentă în prezența glucozei
- dozarea piruvat-kinazei.

Tratamentul presupune doar suplimente cu acid folic.

Splenectomia se indică rareori, în cazuri severe ce necesită transfuzii repetate, care induc risc de imunizare în sistemul AB0 și risc de hemocromatoză.

Anemii hemolitice prin anomalii ale hemoglobinei (hemoglobinopatii)

Definiție: hemoglobinopatiile sunt boli ereditare determinate de un defect genetic în formarea globinei cu afectarea sintezei de hemoglobină și care se manifestă clinic sub formă de anemii hemolitice.

Structura normală și modificările structurale ale hemoglobinei: molecula de hemoglobină este alcătuită din 4 lanțuri de polipeptide: 2 lanțuri alfa și 2 lanțuri nonalfa, care se combină formând o proteină globulară (globina); între cele 4

lanțuri peptidice este fixat hemul (care se leagă reversibil de oxigen). Structura anormală a lanțurilor polipeptidice determină precipitarea hemoglobinei și liza hematiilor.

Hemoglobina A1 reprezintă 97,5% din hemoglobina adultului și este formată din 2 lanțuri alfa și 2 lanțuri beta (alfa2 beta2).

Hemoglobina A2 este prezentă în proporție de 1,5- 3,5 % la adulți și este alcătuită din 2 lanțuri alfa și 2 lanțuri delta (alfa2 delta2).

Hemoglobina F este prezentă în proporție de 1% la adulții normali și este alcătuită din 2 lanțuri alfa și 2 lanțuri gama (alfa2 gama2). Ea predomină la naștere (60-80%), apoi scade progresiv fiind înlocuită cu hemoglobina A1 și A2.

Hemoglobinopatiile se clasifică în:

1. *Hemoglobinopatii structurale*, constând în:

a) sinteza de lanțuri peptidice anormale prin:

- înlocuirea unui aminoacid cu un altul: Hemoglobina S
- absența unor aminoacizi: Hemoglobina Freiburg, Hemoglobina Gun Hill
- formare de lanțuri foarte lungi: hemoglobina CS, hemoglobina Wayne
- fuziunea de gene care face ca structura lanțurilor să aparțină la capete unor tipuri diferite: hemoglobina Lepore

b) lanțuri normale îmbinate anormal: hemoglobina H, hemoglobina Bart's

c) legătură alterată dintre hem și globină: hemoglobina Hammersmith

2. *Hemoglobinopatii cantitative*- cu o sinteză insuficientă a unor lanțuri și excesivă a altora, dar cu o secvență normală a aminoacizilor din alcătuirea lor: sindroame talasemice.

Hemoglobinopatii structurale

Definiție: hemoglobinopatiile structurale sunt determinate de modificări ale structurii hemoglobinei. Până în prezent, au fost descrise peste 250 de variante anormale ale hemoglobinei, în care leziunea genetică modifică secvența nucleotidică normală. Marea majoritate constau în mutații punctiforme, care afectează un triplet de bază (codon) din gena globinei, prin înlocuirea unui singur aminoacid cu altul (rezultând HbS, HbC, HbE, HbD, etc). Incidența acestor boli este mică, iar manifestările clinice și hematologice sunt rare.

Cel mai clasic exemplu de hemoglobinopatie congenitală prin modificare structurală este hemoglobinopatia S sau Siclemia.

Hemoglobinopatia S

(siclemie, drepanocitoză, anemie falciformă, anemie cu hematii "în seceră").

Definiție: Siclemia este acea hemoglobinopatie calitativă în care intraeritrocitar este prezentă hemoglobina S. În această variantă modificată de hemoglobină, acidul glutamic din poziția 6 a lanțului beta este înlocuit cu o moleculă de valină. Diferența față de o hemoglobină normală este aceea că în condiții de hipoxie HbS redusă (forma deoxi-) este de 50 de ori mai puțin solubilă decât HbA și formează polimeri, apoi fibre lungi, care deformează hematia în formă tipică "de seceră".

Răspândirea maladiei: unele țări din bazinul Mediteranean, Orientul mijlociu, India, Africa tropicală.

Diagnostic clinic

I. La heterozigoți hematiile conțin HbS în proporție de 20-40%, restul fiind hemoglobină A. La heterozigoți fenomenul de siclizare se produce la o presiune mai mică a oxigenului față de homozigoți (care se întâlnește rar în condiții obișnuite. Ei nu prezintă simptomatologie clinică, au un tablou hematologic normal și sunt, de obicei, diagnosticați întâmplător.

În condiții speciale de hipoxie ($\text{SaO}_2 < 40\%$, nivel rar atins chiar în sângele venos) ei pot însă prezenta hematurie spontană și necroză capilară renală.

II. La homozigoți, hematiile conțin $> 80\%$ HbS, restul de hemoglobină fiind în principal de tip fetal.

Pacienții prezintă o anemie hemolitică gravă, întrucât eritrocitele suferă procesul de siclizare chiar la presiunea parțială normală a oxigenului din sângele venos.

Dacă inițial se succed episoade de siclizare și apoi normalizare a hematiilor (în funcție de evoluția proceselor de reducere și oxidare), ulterior la unele globule roșii siclizarea devine ireversibilă. Fiind mai puțin deformabile decât cele normale, ele vor suferi o hemoliză cronică, intra și extravasculară cu pusee de acutizare. Prin rigiditatea lor crescută hematiile determină și o încetinire a circulației (sludging), ce obstruează vasele mici și uneori medii (cu infarcte consecutive).

Expresia clinică a infarctelor tisulare variază pe parcursul vieții. La nou născuți și în prima perioadă a copilăriei apare ca manifestare caracteristică dactilia sau sindromul mână-picior, prin ocluzia arterelor nutritive de la nivelul metacarpienelor și metatarsienelor. Acest sindrom se caracterizează prin episoade de tumefacție simetrică, dureroasă, fără roșeață locală, la nivelul mâinilor și picioarelor - cu durată de 10-14 zile.

Copiii cu siclemie pot avea un aspect particular: cu proeminența boselor frontale, trunchi mic, brațe și picioare lungi, cifoasă, hiperlordoză. Tot la copii este posibilă și o sechestrare splenică rapidă și masivă - ce duce la anemie severă cu splenomegalie masivă și șoc hipovolemic, necesitând substituție de urgență cu sânge integral.

În general, la copii splina este palpabilă, dar se atrofiază progresiv după repetate infarctizări, astfel încât la adulți examenul fizic poate fi normal ("autosplenectomie").

Episoadele repetate de ocluzie venoasă cu microinfarcte duc la crize dureroase la nivel osos și articular (mai ales la articulațiile mari ale membrelor și coloanei vertebrale) cu durată de zile, săptămâni și însoțite de subfebrilitate. Durerile se pot localiza și la nivel abdominal, toracic sau la nivelul unui membru.

Infarctele osoase masive se pot localiza la nivelul femurului, a humerusului sau a diafizelor oaselor lungi.

Pe acest fond sunt posibile fracturi spontane, osteomielită sau necroze osoase (de ex. necroza aseptică de cap femural)

Alte expresii clinice sunt:

- infarcte pulmonare
- infarcte mezenterice, splenice și intestinale- cu tablou de abdomen acut, icter, litiază biliară
- infarcte renale, ale sistemului nervos central
- ulcere cronice gambiere localizate în special perimaleolar
- priapism
- retinopatie proliferativă
- creștere a susceptibilității la infecții
- insuficiență cardiacă
- osteoporoză cu tasări și prăbușiri ale corpurilor vertebrale.

Diagnostic de laborator

Heterozigoții au în general un aspect hematologic normal.

Dar suspiciunea clinică de anemie falciformă este confirmată de:

- testul pozitiv de siclizare a hematiilor in vitro
- electroforeza hemoglobinei- ce evidențiază prezența unui mic procent de HbS, alături de o proporție ridicată de HbA normală.

Homozigotii prezintă:

- tablou de anemie hemolitică, eventual cu ușoară macrocitoză și hipocromie
- pe frotiul periferic: un număr mic de hematii cu aspect de "seceră" (colțuroase, schizocite, cu rezistență mecanică redusă și rezistență osmotică mărită)
- testul pozitiv de siclizare a hematiilor: hemoglobina cristalizează în eritrocite la contact cu metabisulfid de sodiu- iar hematiile iau formă de seceră
- o singură bandă groasă ce corespunde la electroforeza hemoglobinei în forma HbS
- prezența tarei HbS la ambii părinți.

Evoluție

Heterozigoții pot prezenta o viață perfect normală, fiind de regulă descoperiți întâmplător. Homozigoții au o evoluție gravă, cu deces în primii 10 sau 20 de ani de viață.

Complicațiile sunt determinate de:

- infarctele cu sedii multiple
- crizele acute de hemoliză
- infecțiile frecvente și grave
- insuficiența cardiacă și insuficiența renală.

Tratament

Profilaxia primară se realizează prin sfatul genetic și procedeele contraceptive la părinții afectați.

Profilaxia secundară presupune o nutriție corespunzătoare, evitarea infecțiilor, prevenirea declanșării crizelor trombotice (evitarea expunerii la hipoxii severe și prelungite: evitarea frigului, a zborurilor la înălțimi mari, ascensiuni la mare înălțime).

Transfuziile de sânge sau masă eritocitară se indică în

- crize hemolitice acute, determinate de sechestrare splenică
- crize de aplazie medulară
- anemie severă cu $Hb < 7 \text{ g\%}$

Riscurile sunt legate de izoimunizare, dezvoltarea unei hemosideroze, infectarea cu virus hepatitic B, C, HIV.

Suplimentarea cu acid folic are aceleași indicații de evitare a macrocitozei ca în toate anemiile hemolitice.

Pentru profilaxia hemosiderozei se poate suplimenta tratamentul cu Desferoxamină.

Splenectomia se indică rar, în condițiile apariției hipersplenismului.

În crizele de tromboză extensivă se indică: hidratare, încălzirea pacienților, alcalinizare, administrare de oxigen, analgezice (inclusiv de tip opiaceu), vasodilatatoare, metilprednisolon.

Hemoglobinopatii cantitative

Definiție: Hemoglobinopatiile cantitative sunt acele hemoglobinopatii caracterizate prin sinteza scăzută a lanțurilor din componența hemoglobinei.

Prototipul acestui tip de hemoglobinopatie congenitală cantitativă îl reprezintă sindromul talasemic.

Talasemiile

Definiție: talasemiile sunt afecțiuni ereditare induse de scăderea producției de hemoglobină normală prin blocarea sintezei unuia dintre lanțurile polipeptidice ale globinei. În funcție de lanțul de globină în care există un defect de sinteză, se descriu două grupe principale de talasemii: alfa talasemii și betatalasemii.

I. Sindroamele talasemice majore

Betatalasemiile

Definiție: betatalasemiile sunt acele hemoglobinopatii determinate de anomalii genetice ce duc la producerea diminuată de lanțuri beta:

- blocarea sintezei catenelor beta definește betatalasemia de tip I (tip A2)

- perturbarea sintezei catenelor beta și delta definește betatalasemia de tip II (tip F).

Deficitul de lanțuri beta va duce la un exces relativ de lanțuri alfa ce precipită intracelular și favorizează fagocitoza intramedulară- cu eritropoieză inefficientă, captare și distrucție precoce la nivel hepatosplenic.

Procesul cronic de hemoliză cu anemie severă consecutivă induce o hiperplazie eritroidă reactivă, însoțită de modificări osoase caracteristice.

Betatalasemiile sunt boli cu frecvență mai mare în aria mediteraneană, Orientul Mijlociu, India, Asia de Sud Est- zone în care frecvența purtătorilor anomaliei este de 2-30%. Starea de heterozigot induce o protecție împotriva infestării cu *Plasmodium falciparum*, ceea ce ar explica prevalența mai mare în aceste zone endemice pentru malarie.

Forma heterozigotă de betatalasemie

Este o formă asimptomatică în majoritatea cazurilor.

Concentrația de hemoglobină poate fi normală (definind talasemia minimă) sau puțin scăzută (definind talasemia minoră).

Concentrația de HbA₂ este 3,5-7%, iar cea de HbF ușor crescută (1-5%).

Aspect hematologic: anemie hemolitică, microcitară, hipocromă, cu prezența de hematii în "semn de tras la țintă", și de hematii cu granulații bazofile.

Forma homozigotă de betatalasemie

Se poate prezenta sub două forme:

1. Anemie severă (talasemie majoră) – ce apare între a 2-a și a 12-a lună de viață.
2. Anemie moderată (talasemie intermediară)- ce apare după vârsta de 1-2 ani.

1. Betatalasemia majoră

(anemia Cooley, leptocitoza ereditară, anemia cu celule "în țintă", anemia mediteraneană)

Definiție: anemia Cooley este acea formă de betatalasemie care începe să se manifeste clinic din momentul în care hemoglobina F (prezentă la naștere) este înlocuită cu hemoglobina adultă (HbA).

Diagnostic clinic

Sugarii prezintă anemie severă, cu hemoglobina până la 2,5 g%, subicter sau icter, tulburări de creștere și mărirea de volum a abdomenului (prin creștere importantă a dimensiunilor ficatului și splinei).

În timp apar deformări scheletice, prin expansiunea țesutului eritropoietic:

- boselarea oaselor frontale și parietale, maxilare hiperdezvoltate, cu anomalii de implantare dentară și ocluzie dificilă a cavității bucale, lărgire a bazei nasului și aspect mongoloid- facies talasemic
- subțierea corticalei oaselor lungi, cu tendință la fracturi.

Splenomegalia este importantă, determinată de retenția și distrugerea excesivă a hematiilor; prin hipersplenismul consecutiv se poate scurta și mai mult durata de viață a hematiilor.

Pacienții prezintă deseori hemosideroză, atât prin creșterea absorbției de fier la nivel intestinal, cât și prin creșterea aportului de fier secundar transfuziilor sanguine repetate. Această depozitare excesivă a fierului determină ciroză hepatică, diabet bronzat, insuficiență cardiacă congestivă, disfuncție endocrină cu tulburări de creștere la pubertate și dezvoltarea insuficientă a caracterelor sexuale secundare.

Diagnostic paraclinic

Examenul radiologic evidențiază osteoporoză generalizată cu îngustare marcată a corticalei și lărgirea cavităților medulare.

Radiografia craniană arată un aspect de craniu "păros", prin lărgirea spațiilor diploice și strițiuni radiale în osul subperiostal.

Modificări biochimice: cresc sideremia, scade CTLF, crește indicele de saturare cu fier.

Modificări hematologice:

- anemie hipocromă, microcitară, anizopoikilocitoză, modificări de formă ale hematiilor (hematii "în țintă", "pălărie de mexican", hematii în picătură, ovalocite, schizocite, prezența de inele Cabot, corpi Jolly)
- electroforeza hemoglobinei: creștere a procentului de hemoglobină F chiar peste 50%, cu hemoglobina A în proporție scăzută sau absentă
- neutropenie și trombopenie în caz de hipersplenism.

Evoluție

Este o formă gravă de anemie, cu posibil deces chiar din primul an de viață, ce permite o supraviețuire până în stadiul de adult sub strictă supraveghere.

Tratament

Sunt necesare transfuzii repetate, la 4-6 săptămâni, pentru a menține valoarea hemoglobinei de cel puțin 11 g%, ce împiedică instalarea consecințelor hipoxiei cronice și permite copilului o dezvoltare normală.

În caz de splenomegalie importantă cu hipersplenism și dovedirea sechestrației splenice se indică splenectomie.

Pentru profilaxia hemosiderozei se administrează chelatori ai fierului (Desferoxamina).

Macrocitoza prin epuizarea rezervelor se previne prin acid folic.

Pentru diagnosticul prenatal al formei homozigote se pot preleva probe de sânge în săptămâna 18-20 de viață intrauterină, cu analiza producției de lanțuri beta și informarea cuplului asupra riscurilor produsului de concepție.

2. Betatalasemia intermediară

Definiție: betatalesemia intermediară este o formă clinică mai puțin gravă, manifestată prin modificări osoase, splenomegalie, ulcere gambiere și hemosideroză.

Transfuziile de sânge se indică doar în caz de infecții intercurrente.

Alfatalasemiile

Definiție: alfatalasemiile sunt afecțiuni genetice caracterizate prin scăderea sintezei de lanțuri alfa.

În cazul afectării unei singure gene sau a două gene ce codifică sinteza lanțurilor alfa, modificările hematologice sunt minore (hipocromie cu microcitoză), iar semnele clinice sunt absente.

Prin deleția a 3 gene aspectul bolii este de hemoglobinopatie cu HbH, cu o mare instabilitate, ce favorizează precipitarea intracelulară cu formare de corpi Heinz. Din punct de vedere clinic se înregistrează forme foarte polimorfe (de la anemie ușoară cu subicter, până la forme severe cu eritropoieză inefficientă și hemoliză extravasculară).

Când toate genele sunt afectate produsul de concepție nu este viabil și are aspect de "hydrops foetalis" cu Hb Bart, în care se blochează sinteza tuturor catenelor alfa și deci sinteza hemoglobinei normale.

II. Sindroame talasemice minore

1. Delta talasemia se caracterizează prin afectarea sintezei lanțurilor de globină delta din HbA₂.

Forma heterozigotă se caracterizează prin scăderea HbA₂, cu afectare minimă clinico-biologică.

Forma homozigotă se caracterizează prin absența HbA₂, cu tablou clinic și hematologic asemănător unei talasemii minore.

2. Gama talasemia se caracterizează prin blocarea sintezei catenelor gama în perioada fetală; nu prezintă modificări clinice sau biologice.

Sindroame asemănătoare talasemiei

1. Sindromul Lepore poate prezenta o formă heterozigotă, cu aspect asemănător betatalasemiei minore, iar electroforetic se caracterizează prin apariția unei fracții anormale de hemoglobină, cu migrare asemănătoare HbS.

2. Persistența ereditară a hemoglobinei F

Este o formă de betatalasemie cu expresie hetero sau homozigotă; este total asimptomatică, deși proporția de HbF poate urca la 100%, întrucât sinteza lanțurilor gamma este suficient de importantă pentru a echilibra sinteza de lanțuri alfa

Anemii hemolitice dobândite

I. Anemii hemolitice imune

Definiție: anemiile hemolitice imune sunt acele tipuri de anemii în care hemoliza este determinată de prezența anticorpilor și/sau a complementului la suprafața globulelor roșii.

Hematiile ce prezintă IgG pe suprafață vor interacționa cu receptorii Fc ai macrofagelor, fiind supuse procesului de fagocitoză. Dacă *fagocitoza este incompletă*, o parte dintre globulele roșii va persista în circulație sub formă de sferocite.

În cazul în care complementul este activat, cascada de reacții se succede în majoritatea cazurilor până la etapa depunerii fracției C3 pe suprafața eritrocitului. Hematiile ce prezintă pe suprafață fracția C3 activată a complementului vor interacționa cu receptorii specifici de pe macrofage, ceea ce duce la o *fagocitoză completă*. Dacă activarea complementului este deosebit de intensă și evoluează până la formarea complexului de atac membranar (C5b, C6, C7, C8, C9), hematiile vor fi lizate intravascular.

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (boala Marchiafava-Michelli)

Definiție: hemoglobinuria paroxistică nocturnă este o anemie caracterizată printr-un defect dobândit al membranei eritrocitare, fiind singura anemie hemolitică cu defect corpuscular câștigat. Ca urmare a acestei alterări membranare hematia este distrusă printr-un mecanism mediat de complement.

Mecanismul de producere este legat de o leziune ce afectează celula stem medulară, care face ca toți descendenții acestei clone (inclusiv cei eritrocitari) să fie anormal de sensibili la complementul activat prin calea alternă. Hipersensibilitatea este mai evidentă la celulele tinere (reticulocite), inducând hemoliză intravasculară cu hemoglobinemie și hemoglobinurie cu hemosiderinurie persistentă.

Debutul se instalează de obicei insidios, cu un tablou clinic tipic sau atipic, la adulți tineri (30-40 ani). Aceștia acuză astenie fizică, iar la examenul fizic prezintă paloare, subicter, hepatosplenomegalie moderată, emisiune de urini brune dimineața și normale ulterior în decursul zilei.

Pe acest fond de hemoliză cronică se pot instala crizele tipice de hemoglobinurie (ce survin noaptea sau dimineața, la trezire), manifestate prin dureri lombare și abdominale colicative, cefalee, greață, vărsături și eliminarea unor urini hiperchrome rubinii sau negre.

Severitatea crizelor este variabilă, putând evolua până la șoc.

Crizele sunt declanșate mai ales noaptea, datorită acidozei nocturne, dar pot fi precipitate și de efort fizic, infecții, traumatisme, transfuzii, vaccinări, unele medicamente (penicilina, sulfamide, fier, antiinflamatorii nesteroidiene).

Diagnostic paraclinic:

În sângele periferic se evidențiază aspect de pancitopenie:

- anemie hemolitică (ce poate evolua spre macrocitoză prin consumul de acid folic, sau spre hipocromie și microcitoză prin epuizarea rezervelor de fier)
- trombocitopenie, leucopenie (apare rar, fiind singura anemie hemolitică cu leucopenie).

Aspectul medular este de măduvă hiperplazică (cu eritoblastoză), ce poate evolua în timp spre megaloblastoză sau hipoplazie.

Teste serologice specifice:

- scăderea acetilcolinesterazei globulare
- test Ham pozitiv: bazat pe susceptibilitatea crescută la hemoliză atunci când hematiile sunt incubate cu ser autolog proaspăt, normal acidifiat, dar nu și după o încălzire prelabilă, care inactivează complementul
- testul Crosby sau testul cu ser acidifiat și trombină; adaosul trombinei la serul acidifiat și incubat cu hematiile pacientului induce o creștere a hemolizei
- testul cu sucroză sau apă-zahăr se bazează pe faptul că soluțiile de zaharuri simple cresc activitatea și fixarea complementului la hematii, favorizând hemoliza
- testul lizei prin anticorpi izoimuni este pozitiv
- testul lizei cu insulină.

Complicații:

- infecții (prin afectarea descendenților granulocitari)
- tromboze venoase recidivante la nivel visceral sau periferic
- insuficiență renală acută prin colmatarea hemoglobinei la nivelul tubilor renali și colaps circulator
- coagulare intravasculară diseminată
- crize aplastice
- evoluție spre leucemie acută mieloblastică.

Diagnostic diferențial

- alte anemii hemolitice - mai ales sferocitoza ereditară, hemoglobinuria paroxistică la rece

- anemia Biermer (prin aspectul de macrocitoză cu pancitopenie)
- abdomenul acut.

Evoluția poate dura 10-40 ani, cu o frecvență a crizelor variabilă de la un caz la altul. Este posibilă și răirea crizelor până la dispariția lor.

Uneori hemoglobinuria paroxistică nocturnă poate evolua spre o leucemie acută. Prezentând particularitatea de a avea fosfataza alcalină leucocitară scăzută sau absentă (aspect întâlnit doar în leucemia granulocitară cronică și în leucemia acută mieloblastică), se discută și posibilitatea sa încadrare în sindroamele mieloproliferative.

Tratamentul nu este indicat la bolnavii cu hemoliză redusă, dar tuturor li se recomandă evitarea factorilor precipitanți.

Tratamentul vizează corectarea anemiei severe, diminuarea hemolizei, prevenirea și tratamentul complicațiilor.

Corectarea anemiei și diminuarea hemolizei se pot realiza prin transfuzie de eritrocite spălate (pentru evitarea prezenței complementului activat și a izoanticorpilor ce-l inactivează) - care reprezintă cel mai valoros mijloc terapeutic. Nu este indicată transfuzia cu sânge integral, deoarece componenții plasmatici facilitează procesul hemolitic.

În funcție de severitatea crizei se indică hidratare orală sau parenterală (pentru prevenirea insuficienței renale acute), eventual administrare de Dextran în perfuzie 500-1000 ml/zi, care poate suprima și crizele hemolitice prin legarea properdinei.

Anticoagulantele se indică în caz de complicații trombotice.

Administrarea de anabolizante androgenice poate răi accesele hemoglobinurice.

Acidul folic și fierul se administrează în caz de epuizare a rezervelor, dar terapia marțială impune prudență mărită, întrucât poate declanșa o criză hemolitică.

În caz de splenomegalie cu hipersplenism se indică splenectomie.

Corticoterapia se indică în caz de test Coombs pozitiv, sau în caz de aplazie medulară.

În caz de hipoplazie medulară severă sau de aplazie, se indică transplantul de măduvă osoasă.

II. Anemii hemolitice imunologice

Definiție: anemiile imunologice sunt anemii hemolitice ce apar datorită distrugerii premature a eritrocitelor în urma unui conflict cu izo sau autoanticorpi.

Anemiile hemolitice imunologice sunt cel mai frecvent dobândite și se caracterizează prin testul Coombs indirect pozitiv (ce semnează prezența mecanismului imun, spre deosebire de anemiile hemolitice fără mecanism imun, ce au test Coombs negativ).

Ele cuprind:

1. Anemiile hemolitice autoimune
2. Anemiile hemolitice izoimune:
 - a) Anemii hemolitice post-transfuzionale
 - b) Anemii hemolitice a noului născut
3. Anemii hemolitice imun alergice

Anemii hemolitice autoimune

Anemiile hemolitice autoimune sunt cele mai frecvente anemii hemolitice imunologice, ce pot apare la orice vârstă și având o repartiție egală pe sexe.

Din punct de vedere clinico-biologic se împart în două forme, prezentate sintetic și în tabelul nr.7:

A Anemii hemolitice autoimune cu autoanticorpi la cald (incompleți)- în care anticorpii reacționează cu hematiile la temperatura de 37-38°C și nu produc aglutinarea lor.

B Anemii hemolitice autoimune cu autoanticorpi la rece (compleți)- în care anticorpii reacționează cu hematiile la 32°C și induc de obicei aglutinarea acestora.

A. Anemii hemolitice autoimune cu anticorpi la cald- prezintă 2 forme

a) **Forma idiopatică** este întâlnită în 2/3 cazuri și se caracterizează prin hemoliză extravasculară; natura antigenului eritrocitar rămîne de obicei necunoscută sau se poate identifica un antigen din sistemul Rh.

Vârsta de debut este de obicei 30-60 ani, sexul cel mai afectat este de obicei cel feminin.

Tabloul clinic este foarte variabil, în funcție de importanța hemolizei, descriindu-se:

- forme asimptomatice sau cu manifestări clinice minore
- forme cu debut lent a unui sindrom anemic și icteric, fond pe care survin la un moment dat crize acute de hemoliză (precipitate de infecții, efort fizic, ciclu menstrual)
- forme cu debut brutal de anemie severă, icter, hemoglobinurie și evoluție severă.

Splenomegalia și icterul moderat sunt prezente în majoritatea cazurilor.

Diagnostic paraclinic

- anemie hemolitică cronică de intensitate variabilă
- frotiu periferic: prezența de sferocite, reticulocite, normoblaști
- leucocitoză cu neutrofilie
- test Coombs direct pozitiv ce permite evidențierea IgG (clasele IgG1 și IgG3) pe suprafața hematiei; dacă nivelul de autoanticorpi este ridicat, ei pot fi depistați și în plasmă prin testul Coombs indirect pozitiv
- prezența complementului pe suprafața eritrocitară poate fi detectată printr-un ser anticomplement (antiser Coombs complex)
- prezența de anticorpi membranari eritrocitari antiRh

Tratament:

- corticoizi în doze mari la debut: prednison 1mg/kgc până la normalizarea hemogramei, apoi se scade progresiv la 15 mg/zi și se menține până la negativarea testului Coombs

- splenectomia se indică în caz de eșec al corticoterapiei, sau în caz de reapariție a hemolizei odată cu scăderea dozei de prednison
- imunosupresoarele (Azatioprină, Ciclofosamidă) sunt o altă alternativă în caz de eșec al corticoterapiei sau chiar al splenectomiei
- transfuzie cu hematii spălate în forme severe
- tratament adjuvant cu acid folic în formele cronice.

a) **Formele secundare** prezintă semne clinice intricate cu simptomele bolii primitive și în general prognosticul acestora:

- colagenoze: cel mai frecvent lupus eritematos sistemic, apoi poliarterită nodoasă, dermatomiozită, poliartrită reumatoidă
- tiroidita autoimună
- hepatita cronică activă
- glomerulonefrita difuză cronică
- paraproteinemii, limfoame, leucemia limfatică cronică
- teratoame ovariene.

B. Anemii hemolitice cu anticorpi la rece (boala aglutinelor la rece)

Sunt forme mai rare decât formele cu anticorpi la cald, fiind răspândite mai ales în zonele temperate și nordice și la sexul masculin.

Din punct de vedere *etiopatogenic* se descriu două forme:

a) Forma idiopatică

b) Forma secundară unor afecțiuni ca: pneumonia cu *Mycoplasma pneumoniae*, mononucleoza infecțioasă, colagenoze, limfoame.

Diagnostic clinic

Este o afecțiune ce se manifestă prin hemoliză extravasculară, însoțită uneori și de hemoliză intravasculară, ce apar ca urmare a expunerii la frig. Ea se însoțește de fenomene vasomotorii de tip Raynaud sau acrocianoză, prin aglutinarea hematiilor din vasele cutanate. Tegumentele sunt reci, albastru-

violacee și se însoțesc de parestezii la nivelul extremităților (mâini, picioare, nas, lobul urechii).

Rareori este posibilă o hemoliză intravasculară acută cu hemoglobinurie, declanșată de expunerea la frig. Inconstant se constată discret icter sclerotegumantar și splenomegalie.

Diagnostic paraclinic

- anemie de tip hemolitic
- frotiu periferic: hematii aglutinate în fișicuri
- test Coombs direct pozitiv pentru componentele complementului
- creșterea policlonală a IgM în cursul infecțiilor cu *Mycoplasma pneumoniae*, citomegalovirus, sau rar cu protozoare, cu normalizare spontană în convalescența bolii
- creștere monoclonală a IgM, care este aglutinina la rece din forma idiopatică de boală, cu specificitate pentru Ag I din membrana eritrocitului; titrul anti I (normal de 1/40) poate ajunge la valori foarte mari (1/2.000-1/500.000); creșterea anticorpilor monoclonali precede deseori instalarea unui limfom malign, a leucemiei limfatice cronice, sau a macroglobulinemiei Waldenstrom.

Tratamentul

- în primul rând etiologic, atunci când este posibil
- evitarea frigului, expunerii la toxice, medicamente, infecții
- imunosupresoare (clorambucil, ciclofosfamidă) în doze moderate, cure scurte (1-3 luni), întrucât formele cu anticorpi la rece sunt mai rezistente la corticoterapie și chiar la splenectomie
- gamaglobulină iv în doze mari (0,5-1 g/kgc/zi, 5 zile) poate bloca receptorii gama-Fc ai macrofagelor
- transfuzie cu hematii spălate în formele severe
- acid folic în formele cronice.

Tabel nr.7

Comparație între anemiile hemolitice autoimune cu Ac la rece și la cald

	Cu autoanticorpi la cald	Cu autoanticorpi la rece
Vârsta la debut	30-60 ani	50-80 ani
Sexul mai frecvent afectat	Feminin	Masculin
Tip de hemoliză	Extravasculară	Intravasculară +/- extravasculară
Diagnostic clinic	Polimorf; frecvent icter, splenomegalie	Manifestări mai frecvent cutanate
Autoanticorpi	- Reacționează cu hematiile la 37-38° C - Nu aglutinează hematiile	- Reacționează cu hematiile la 32° C - Determină aglutinarea hematiilor
Imunoglobuline	IgG	IgM
Fixarea complementului	Absentă	Prezentă
Test Coombs direct	Pozitiv pentru IgG +/-C	Pozitiv pentru C
Antigene	Uncori în sistemul Rh	Ag I
Tratament		
- evitarea frigului	Ineficientă	Eficientă
- corticoterapie	Rezultate bune	Ineficientă
- splenectomie	Rezultate bune	Ineficientă
- imunosupresoare	Rezultat incert	Rezultate bune

Hemoglobinuria paroxistică la rece

Definiție: hemoglobinuria paroxistică la rece este o boală rară, produsă de un anticorp de tip IgG denumit Donath-Landsteiner, ce are specificitate pentru antigenul P localizat pe membrana hematiei.

Diagnostic clinic

Boala se caracterizează prin crize de hemoliză intravasculară după expunere la frig, manifestate prin dureri abdominale sau lombare colicative, febră, frison, dispnee, artralгии, sindrom Raynaud

Crizele dispar în 1-2 ore, persistând doar paloare și subicter. După 3-4 ore urina devine hipercromă.

Diagnostic paraclinic:

- evidențierea de anticorpi difazic (anticorpi Donath-Landsteiner, care se fixează pe hematii la temperatura de 4°C, iar după trecerea la cald, la 37°C fixează complementul și produc hemoliză.
- prezența de anticorpi membranari antiP

Tratamentul este asemănător cu cel din boala aglutininelor la rece.

Anemii hemolitice izoimune

1. **Anemiile hemolitice posttransfuzionale** sunt reacții imunologice posttransfuzionale determinate, în majoritatea cazurilor, de apariția de alloanticorpi dirijați împotriva unor antigene transfuzate. Prezintă manifestări clinice legate de tipul de hemoliză:

a) **Hemoliza intravasculară brutală** cu hemoglobinemie și hemoglobinurie este determinată de obicei de o incompatibilitate în sistemul ABO, cu participarea complementului.

Ca urmare a reacției dintre hematiile aparținând unui anumit grup sanguin și anticorpilor antigrupul respectiv, se formează complexe imune cu activarea cascadei complementului. Fragmentele C3a și C5a (anafilatoxine) sunt cele implicate în apariția hemolizei. Când reacția este foarte severă, cu eliberare masivă de tromboplastină tisulară și de activator al plasminogenului, evoluția se face spre coagulare intravasculară diseminată.

Imediat posttransfuzional se instalează dureri lombare, abdominale și toracice, cefalee, eritem facial, febră, frison, vărsături, scaune diareice, scăderea tensiunii arteriale, puls filiform cu evoluție spre exitus dacă nu se întrerupe imediat transfuzia.

10% dintre pacienții care supraviețuiesc momentului inițial dezvoltă insuficiență renală acută, presupunându-se că hemoglobinuria masivă are un efect toxic pe celulele tubulare renale. Pentru stimularea diurezei se administrează de urgență furosemid sau manitol.

b) Hemoliza extravasculară determină o simptomatologie mai puțin intensă, exprimată doar prin frison, febră, ce apar la interval de câteva ore.

În acest caz cea mai frecventă cauză este prezența anticorpilor antiD (prin incompatibilitate în sistemul Rh).

Reacția hemolitică posttransfuzională tardivă apare după ~ 7 zile la pacienții ce au fost imunizați anterior prin transfuzii sau sarcină. Titrul anticorpilor din serul acestor pacienți este prea mic pentru a fi depistat prin teste de rutină. La o nouă transfuzie se produce creșterea titrului de anticorpi antieritrocitari- cu manifestări clinice de hemoliză instalate în decurs de câteva zile.

2. Boala hemolitică a noului născut (eritroblastoză fetală) este o afecțiune determinată de incompatibilitatea de grup sanguin dintre copil și mamă, ce duce la o imunizare consecutivă.

În circulația maternă se formează anticorpi antieritrocitari ce traversează pasiv bariera placentară și induc hemoliză în circulația fetală. Cea mai frecventă formă de boală se produce prin incompatibilitate în sistemul Rh, când mama are Rh negativ, iar fătul Rh pozitiv. Diagnosticul este suspectat când mama a avut în antecedente avorturi spontane, nașteri de feți morți sau copii cu boală hemolitică izoimună.

Diagnostic clinic

Imediat după naștere se instalează icter intens, edeme, hepatosplenomegalie, fenomene neurologice (convulsii, coree), sindrom hemoragic.

Diagnostic paraclinic

- hiperbilirubinemie indirectă din primele 24-36 de ore de viață
- anemie de tip hemolitic- cu reticulocitoză, număr crescut de normoblaști, macrocitoză, policromatofilie, sferocitoză
- test Coombs direct pozitiv
- uneori trombocitopenie și leucocitoză
- serul mamei prezintă test Coombs indirect pozitiv (conținând un titru crescut de anticorpi antiRh).

Complicația cea mai gravă este reprezentată de encefalopatia hiperbilirubinemică (icter nuclear), prezentă la valori ale bilirubinei de 20-25 mg%.

Profilaxia icterului hemolitic se face doar în cazul incompatibilității din sistemul Rh, prin administrare de Ig umane specifice antiD după primul contact al mamei cu antigenul.

Tratamentul constă în exsanguinotransfuzie, indicată de urgență la naștere în caz de Hb < 13,5 g%, sau de bilirubină > 20 mg%. Prin aceasta se realizează :

- înlocuirea la noul născut a sângelui Rh + cu sânge Rh -, care nu va mai reacționa cu anticorpii antiD
- prevenția icterului nuclear prin menținerea bilirubinei < 20 mg%.

Anemii hemolitice imun alergice

Definiție: anemiile imun alergice cuprind o parte dintre anemiile hemolitice postmedicamentoase, induse de sensibilizarea organismului la droguri, cu formare de anticorpi și hemoliză.

Mecanismele descrise sunt:

a) *De tip metil-dopa:*

- medicamente incriminate: metildopa, acid mefenamic, acid flufenamic, levodopa, procainamidă, clorpromazină, cimetidină, ibuprofen, naproxen
- aceste medicamente realizează o anemie hemolitică cu adevărat autoimună, cu anticorpi la cald, printr-un mecanism incert (inhibarea inițială a LT supresor, cu activare ulterioară a LB)
- se manifestă ca o anemie hemolitică moderată-severă
- 15 % dintre pacienții tratați cu alfa-metil-dopa dezvoltă un test Coombs direct pozitiv după 3-6 luni de tratament, dar numai 1% dintre ei vor dezvolta hemoliză
- testul Coombs direct este pozitiv pentru IgG, rareori și pentru IgM.

b) *De tip penicilinic, sau de aglutinare pasivă:*

- medicamente incriminate: penicilină, ampicilină, cefaloridină, cefalotină, cefamandolă, cisplatin, eritromicină, oxacilină, tetraciclină

- combinarea covalentă a penicilinei la suprafața hematiei va genera complexe ce acționează ca antigene; anticorpii induși de aceste antigene vor reacționa cu complexul medicament-component din membrana hematiei, cu distrucția consecutivă a globulelor roșii la nivel extravascular
- reacția survine la sub 3% dintre cei ce primesc aceste medicamente în doze mari
- testul Coombs direct este pozitiv pentru IgG, posibil persistând câteva săptămâni de la oprirea tratamentului.

c) *De tip Stibophen*

- medicamente incriminate: acetaminofen, aminofenazonă, fenacetină, chinină, chinidină, sulfamide, clorpromazină, diclofenac, glafenin, hidralazină, izoniazidă, metotrexat
- mecanismul de producere era numit și de tip “martor inocent”, “innocent bystander”, întrucât se considera că medicamentul stimulează formarea de anticorpi, cu inducerea de complexe imune antigen-anticorp; acestea se absorb pe suprafața hematiilor, activând complementul ce induce liza eritrocitară
- recent s-a demonstrat că medicamentul se fixează inițial pe un antigen membranar eritrocitar, formând un neoantigen ce stimulează formarea de anticorpi; după realizarea acestui complex trimolecular este fixat și activat complementul, cu inițierea hemolizei
- pentru declanșarea fenomenelor este suficientă o foarte mică doză de medicament, cu producerea unei hemolize brutale, severe, intravasculare
- testul Coombs direct este pozitiv doar pentru complement, rar pentru IgM sau IgG.

d) De tip nonimunologic, prin adsorbție proteică

- medicamente incriminate: cefalosporine de prima generație
- cefalosporinele de primă generație alterează membrana eritrocitară, favorizând adsorbția pe suprafața acestora a unor proteine; în prezența lor testul Coombs direct este pozitiv, fără să apară asociată hemoliză; testul Coombs indirect este negativ.

Tratamentul anemiilor hemolitice medicamentoase cu mecanism imun:

- sistarea imediată a administrării
- în funcție de severitatea manifestărilor clinice se pot administra corticoizi, tratament substitutiv cu masă eritrocitară, eventual hemodializă în cazurile grave.

Anemii hemolitice dobândite nonimune

1. Anemii hemolitice toxice sunt acele anemii hemolitice induse de expunere la medicamente sau alte substanțe toxice, la care pe frotiul periferic se constată în mod caracteristic prezența de corpi Heinz și schizocite.

- Anemii hemolitice prin acțiunea toxicelor de membrană

- cel mai frecvent: cloramfenicol, tetraclorură de carbon, benzen, toluen, venin de cobră. Sunt determinate de acțiunea substanțelor toxice asupra compușilor lipidici din membrana hematiei, ceea ce duce la alterarea permeabilității și elasticității sale, favorizând sechestrare intravasculară (în special splenică) și hemoliză.

- Anemii hemolitice prin acțiunea toxicelor enzimatic

a) Determinate de substanțe oxidante ce acționează asupra glutatationului și mențin hemoglobina în stare redusă:

anilina, nitriți, nitrați, fenacetina, sulfamide, fasole din specia Fava, nitrotoluen

- b) Determinate de substanțe cu acțiune asupra glucozo-6-fosfat dehidrogenazei la pacienții cu deficit enzimatic congenital. Substanțele cel mai frecvent incriminate : chinină, sulfamide, fenacetină, antipirină, amidopirină, izoniazidă, cloramfenicol.

2. Anemii hemolitice prin factori infecțioși pot să apară în septicemii cu *Clostridium Welchii* sau diverși coci, endocardita infecțioasă, granulia TBC, toxoplasmoză, malarie, leptospiroză, viroze.

3. Anemii hemolitice prin expunere la factori fizici:

- a) Temperatura excesivă poate induce o hemoliză intravasculară prin modificări ireversibile ale hematiilor din zonele expuse
- b) Hiperoxia, radiațiile ionizante pot induce de asemenea alterări ale eritrocitelor ce predispun la hemoliză.
- c) Factorii mecanici scurtează durata de viață a hematiilor prin fragmentarea și liza acestora
- Hemoglobinuria de marș induce traumatizarea cu fragmentarea hematiilor după un exercițiu fizic forțat
 - Protezele valvulare, circulația extracorporeală pot induce "sfărâmarea" mecanică a hematiilor, cu scurtarea duratei lor de viață.

Pe frotiul periferic se constată numeroase hematii fragmentate (schizocite), cu forme bizare: triunghi, coif, semilună sau microsferocite.

4. Hipersplenismul reprezintă o hiperactivitate distructivă exercitată de splină asupra seriilor sanguine.

În mod fiziologic splina are cea mai mare capacitate de a capta și distruge celulele roșii cu defecte minime. Această

proprietate este legată de anumite particularități anatomice: aproape tot fluxul de sânge circulant trece repede din arteriolele pulpei albe în sinusoidale pulpei roșii și apoi în sistemul venos. O mică parte din fluxul splenic (1-2%) părăsește arteriolele din pulpa albă, trecând spre o porțiune fără endoteliu a splinei (considerată din acest punct de vedere extravasculară, deși splina în întregime este practic un teritoriu specializat al sistemului vascular). Acest flux sanguin trece spre zona marginală a pulpei albe, iar celulele din această zonă se comportă ca un filtru mecanic pentru globulele roșii grav avariate. Trecând de această zonă hematiile intră în zona roșie pulpară, trecând prin cordoane înguste cu capăt orb, dar care comunică cu sinusurile prin micile deschideri dintre celulele din înveliș. Aceste fante cu un diametru de 3 microni permit doar trecerea hematiilor cu o deformabilitate crescută. Incapacitatea lor de a-și modifica forma le face să fie ușor fagocitate și distruse.

Splina normală nu pune probleme pentru trecerea normală a hematiilor. Dar oricare afecțiune însoțită de splenomegalie exagerează condițiile deosebite pe care acestea le îndură, ducând la instalarea hipersplenismului. Dintre acestea, cele mai importante sunt splenomegaliile din :

- Boli infiltrative (boli mieloproliferative, limfoame, teaurismoze)
- Afecțiuni inflamatorii sistemice ce determină hipertrofie splenică
- Afecțiuni ce determină splenomegalie congestivă.

Hemoliza poate apare în oricare dintre acestea, dar mai ales în splenomegaliile congestive și inflamatorii.

Frecvent în aceste situații există o pancitopenie periferică:

- măduva osoasă este bogată în toate seriile,

- dar în periferie toate elementele figurate scad, hematiile fiind distruse iar leucocitele și trombocitele de obicei doar sechestrate.

În general splenectomia corectează tabloul hematologic.

5. Anemia hemolitică microangiopatică include în prezent următoarele entități:

- Purpura trombotică trombocitopenică
- Sindromul hemolitic uremic
- Alte afecțiuni:
 - microangiopatia trombotică din sarcină și postpartum
 - anemia hemolitică microangiopatică indusă de medicamente, carcinoame diseminate, hipertensiune arterială malignă, diverse forme de coagulare intravasculară diseminată, infecții severe cu germeni gramnegativi
 - unele boli imunologice: lupus eritematos diseminat, poliartrita reumatoidă, sindrom Sjogren, sclerodermie, dermatomiozită, granulomatoza Wegener
 - sindroame asemănătoare purperei trombotice trombocitopenice la primitorii de alogrefe renale și medulo-osoase.

În toate aceste condiții clinice sunt comune următoarele elemente:

- anemie hemolitică determinată de fragmentarea celulelor roșii - cu schizocite și scăderea haptoglobinei
- coagulopatie de consum cu trombocitopenie, scăderea factorilor de coagulare, scăderea indicelui Quick, creșterea timpului parțial de protrombină, prezența PDF (produșilor de degradare a fibrinei) în sânge și urină
- leziuni trombotice ale microcirculației.

Bolile maligne diseminate se însoțesc de anemie hemolitică microangiopatică în 2-3% din cazuri, dar în unele cancere în proporție mult mai mare - de exemplu în cancerul

gastric până la 50%, urmat ca frecvență de cancerul mamar, pulmonar, pancreatic.

Fragmentarea celulară este atribuită:

- zdrobirii hematiilor din trombi de fibrină, prin coagulopatia intravasculară indusă de mucina unor carcinoame cu proprietăți tromboplastice
- presiunii crescute din artera pulmonară determinată de proliferarea endotelială.

Prognosticul este defavorabil, cu deces în 2-3 săptămâni de la apariția anemiei hemolitice.

Anemia hemolitică microangiopatică indusă de medicamente (unele antineoplazice - în primul rând mitomicina, administrată izolat sau în asociere cu cisplatina, bleomicina).

Se caracterizează din punct de vedere clinico-biologic prin triada:

- anemie hemolitică microangiopatică
- trombocitopenie
- insuficiență renală cu sau fără hipertensiune arterială.

De obicei nu există semne de coagulare intravasculară diseminată, în schimb deseori se evidențiază prezența de complexe imune circulante.

Prognosticul este defavorabil, cu deces în majoritatea cazurilor în 2-4 luni, prin insuficiență renală sau respiratorie.

Tratamentul constă în sistarea medicației, plasmafereză și imunoperfuzii.

Microangiopatia trombotică din sarcină și postoperator îmbracă trei forme principale:

1. **Preeclampsia și eclampsia** sunt afecțiuni sistemice cu interesare renală, cardiacă, hepatică, cerebrală, ce se pot complica cu anemie hemolitică microangiopatică.

Conduita terapeutică implică:

- inducerea travaliului sau a cezarienei
- administrare de heparină pentru tratamentul hemolizei și al trombopeniei
- plasmafereză dacă manifestările clinico-biologice persistă după naștere.

2. Purpura trombotică trombocitopenică de sarcină, cu mortalitate crescută pentru mamă și copil, dar evitabilă prin plasmafereză.

3. Sindromul hemolitic-uremic, în care pe primul plan se manifestă afectarea renală.

Hipertensiunea malignă predispune la fragmentare a hematiilor prin necroza fibrinoidă intraarterială și prin fenomenul de sludge (secundar fragmentării eritrocitare și depunerii de fibrină pe leziunile endoteliale.

Coagularea intravasculară diseminată (ce poate însoți septicemiile, purpura fulminans, șocul caloric), poate induce fragmentare a hematiilor prin acțiunea trombilor de fibrină din microcirculație.

Afecțiunile imunologice pot declanșa cascada coagulării prin prezența complexelor imune circulante. Secundar se produc afectarea plachetelor, alterarea celulelor endoteliale și în final formarea depozitelor de fibrină ce induc fragmentarea mecanică a globulelor roșii.

CAPITOLUL VII

Anemii megaloblastice

Definiție: anemiile megaloblastice sunt anemii de origine centrală, determinate de o sinteză deficitară a acizilor nucleici, care duce la o suferință celulară generalizată, dar care afectează mai ales celulele cu rată mare de multiplicare: țesutul hematopoietic, epiteliul tubului digestiv, cutanat, ovarian.

Etiopatogenie

Cauzele anemiilor megaloblastice sunt:

- deficitul de vitamina B12 sau acid folic- cel mai frecvent
- modificarea metabolismului vitaminei B12 sau foliaților
- modificări biochimice independente de vitamina B12 și foliați.

Carența în vitamina B12 sau acid folic determină un deficit al sintezei ADN, deci al multiplicării celulare, în contrast cu sinteza normală a ARN, cu un metabolism și maturare citoplasmatică nemodificate.

Dezechilibrul dintre sinteza ADN și ARN determină modificări proliferative mai ales în țesuturi cu creștere rapidă, inclusiv hematopoietic.

Faza intermitotică este prelungită, iar maturarea continuă, neinhibată, duce la formare de celule mari; multiplicarea este însă încetinită, astfel încât nucleul mare pare disproporționat de tânăr în comparație cu citoplasma matură.

Acest asincronism nucleocitoplasmatic este evident mai ales la seria eritroblastică, astfel încât normoblastul se transformă în megaloblast cu următoarele proprietăți:

- diametrul mult mai mare decât normal
- cromatina nucleară este fin dispersată și duce la diviziuni anormale și asincronism de maturare nucleocitoplasmatic

- displazia precursorilor seriei roșii duce la creșterea fragilității acestora și hemoliză intramedulară consecutivă.

Deși măduva osoasă prezintă o hiperplazie eritoblastică, ea este în mare parte inefficientă, astfel încât în sângele periferic ajung puține hematii, cu instalarea unei anemii.

Sinteza deficitară a ADN poate afecta și seriile albă și plachetară:

1. În seria albă:

- apar metamielocite gigante, de 2 ori mai mari decât metamielocitele normale, cu nucleu în potcoavă
- apar nesegmentate gigante, cu nucleu mare, periferic, cu tendința la segmentare
- multe mielocite și metamielocite sunt distruse intramedular, consecința granulocitopoezei inefficiente fiind neutropenia periferică.

2. În seria trombocitară:

- apar megacariocite (mult mai mari și polilobate), determinate tot de un asincronism de maturare nucleocitoplasmatic.

Prin coafectarea celor trei serii aspectul poate fi de pancitopenie.

Aspectul hematologic la pacienții cu megaloblastoză este de anemie macrocitară, normocromă (impropriu denumită hipercromă, întrucât hematiile mari par mai intens colorate), hiporegenerativă:

- creșterea VEM $>100 \mu^3$, cu hemoglobina proporțional mai puțin scăzută, uneori chiar normală (fără anemie, mai ales la debut, dar corectarea megaloblastozei duce la creșterea nivelului de hemoglobină, demonstrând nivelul inițial scăzut)
- creșterea HEM; CHEM normală, cu număr de globule roșii foarte scăzute, adesea sub 2 mil/mm^3

- număr absolut de reticulocite scăzut, normal, sau chiar ușor crescut (dar cu valori mult mai mici dacă se raportează la populația crescută de precursori eritroblastici)
- scăderea duratei de viață a hematiilor.

Pe frotiul periferic:

- importante modificări morfologice ale hematiilor (care sunt expresia diseritropoiezei de origine centrală): anizocitoză, anizocromie, poikilocitoză, megalocitoză, prezența de inele Cabot, corpi Jolly
- hipersegmentarea nucleului la neutrofilele circulante (cu 8-10 lobuli), aspect ce provine din precursori normali, nu din metamielocite gigante (și poate apare și în anemia feriprivă sau în anemiile din insuficiența renală)
- neutropenie și trombocitopenie în caz de modificări megaloblastice severe, prin granulocitopoieză și trombocitopoieză ineficiente.

În măduva osoasă: megaloblastoză medulară- aspect de "măduvă albastră" prin preponderența elementelor tinere, bazofile.

Anemii prin deficiența de vitamina B12

Vitamina B12 are o structură asemănătoare hemoglobinei: un macroinel porfirinic centrat pe un atom de cobalt, de care se leagă o grupare de tip adenzinic, alături de :

- o grupare cian pentru ciancobalamina
- o grupare hidroxi pentru hidroxicobalamina.

Ciancobalamina și hidroxicobalamina sunt formele stabile, administrate ca tratament medicamentos. Coenzimele active la nivel celular sunt metilcobalamina și 5-dezoxiadenzilcobalamina.

Cele două reacții dependente de vitamina B12 în organismul uman sunt:

- sinteza metioninei din homocisteină, care depinde atât de metilcobalamină, cât și de N-metil-tetrahidrofolat
- transformarea metilmalonil-coA în succinil-coA, care este o etapă în catabolismul propionatului.

Deficitul de vitamina B12 determină:

1. Perturbarea sintezei de ADN prin

- afectarea metabolismului folaților , întrucât N-metiltetrahidrofolatul nu poate fi transformat în tetrahidrofolat și va fi sechestrat în această formă (“capcana metiltetrahidrofolatului”)
- perturbarea conversiei ribonucleotidelor în dezoxiribonucleotide.

2. Perturbarea sintezei mielinei

Metionina este necesară pentru producerea de colină și fosfolipide ce conțin colina, precum și pentru metilarea proteinei bazice a mielinei. Deficitul de vitamina B12 duce la acumulare de metilmalonilcoA și propionilcoA, cu formare de acizi grași anormali, încorporați în lipidele neuronale.

Leziunile degenerative ale sistemului nervos se pot manifesta ca:

- neuropatie periferică
- degenerescență subacută combinată a cordoanelor medulare
- demielinizare în focare a substanței albe cerebrale.

Vitamina B12 este în întregime sintetizată de bacterii, plantele și animalele fiind dependente de acestea. Ea se găsește în produse de origine animală (carne, lapte, ouă) și nu este distrusă de prepararea termică a alimentelor.

Necesarul zilnic este de 1-1,5 μg , iar aportul obișnuit de 5-30 $\mu\text{g}/\text{zi}$.

Depozitul hepatic la om este de ~ 2-5 mg, ceea ce face ca efectele deficitului să apară după 2-5 ani în caz de carență absolută.

Absorbția vitaminei B12 necesită obligatoriu combinarea prealabilă cu o glicoproteină (factor intrinsec Castle, sintetizat de celulele parietale gastrice). Se realizează un complex între vitamina B12 și factorul intrinsec, care se scindează la nivelul receptorilor ileali, unde vitamina B12 este absorbită. La nivel plasmatic ea va fi legată de transcobalamină și transportată spre depozitul hepatic, sau spre măduva osoasă.

Valorile plasmatiche normale sunt de 175-725 $\mu\text{g/ml}$.

Pierderile de vitamina B12 se realizează prin urină, materii fecale, descumarea celulelor epiteliale și excreție biliară.

Cauzele deficitului sunt:

1. **Aport deficitar** (mălnutriție sau alimentație strict vegetariană); deși vitamina B12 nu există în plante, probabil acestea conțin totuși o cantitate mică de vitamină, prin contaminare bacteriană- deoarece la jumătate dintre vegetarieni nivelul de vitamină B12 este scăzut și totuși cea mai mare parte a vegetarienilor nu prezintă anemie.

2. **Absorbție deficitară:**

a. **Carență de factor intrinsec:**

- prezența de autoanticorpi ce blochează legarea vitaminei B12 de factorul intrinsec și fixarea complexului vitamină B12-factor intrinsec de receptorii ileali
- gastrectomia (la 5-6 ani după gastrectomia totală toți pacienții prezintă anemie megaloblastică prin deficit de B12, datorită eliminării mucoasei secretante de factor intrinsec)
- atrofia gastrică, carcinoame și adenoame gastrice ce afectează zona secretantă de factor intrinsec
- deficitul congenital de factor intrinsec (rar).

b. **Sindroame de malabsorbție**

- celiachie, boala Crohn, sprue tropical, rezecții ileale, pancreatită cronică, malabsorbția congenitală selectivă a vitaminei B12 (sindrom Immerslund)

- administrare de medicamente ce interferează cu absorbția: neomicină, colchicină, fenformin, acid paraamino-salicilic

c. Consum crescut de vitamina B12:

- modificări anatomice ale intestinului subțire cu stază consecutivă și poluare bacteriană anormală: diverticuloză, stricturi intestinale, stenoze, fistule, anastomoze jejunale, sindrom de "ansă oarbă" (ce apare ca urmare a gastrectomiei cu anastomoză duodeno-jejunală)
- infestare cu *Diphyllobotrium latum* (botricefal), care este un parazit al peștilor din zona Mării Baltice și a Marilor Lacuri
- consum relativ crescut - în hipertiroidie, hemopatii maligne, limfoame, hematopoieză hiperactivă, sarcină, carcinoame (prostatic).

3. Deficit de transportor sanguin: deficit congenital de transcobalamină (rar)

4. Deficit de utilizare

- deficit de fixare și depozitare (în ciroza hepatică)
- blocarea unor reacții enzimatic prin analogi structurali ai vitaminei B12, deficite enzimatic congenitale (metilmalonil coA mutază, metiltetrahidrofolat etc).

Anemia Addison-Biermer

Definiție: anemia Addison-Biermer, numită inițial și pernicioasă (datorită caracterului său fatal în absența tratamentului) se caracterizează prin absorbția deficitară a vitaminei B12, determinată de o secreție inadecvată de factor intrinsec secundară unei atrofii a celulelor gastrice secretorii.

Întrucât în 85% din cazuri bolnavii cu anemie Biermer prezintă anticorpi anticelulă parietală gastrică și în 60% din cazuri anticorpi antifactor intrinsec (anti-FI), această afecțiune a fost considerată o boală autoimună. Dar faptul că autoanticorpii nu

sunt detectați în toate cazurile, precum și faptul că există pacienți cu afecțiuni autoimune și anticorpi antifactor intrinsec, dar fără deficit de B 12, i-a făcut pe alți autori să considere că prezența anticorpilor ar fi consecința atrofiei gastrice și nu cauza ei.

Anemia Biermer se poate asocia, caracteristic, cu diabet zaharat, boala Graves, mixedem, vitiligo.

Faptul că celula parietală gastrică sintetizează atât factor intrinsec, cât și acid clorhidric, face ca toți pacienții cu anemie pernicioasă (care au obligatoriu fie gastrită atrofică, fie atrofie gastrică) să prezinte de asemenea o aclorhidrie histamino-refractară. Anemia Biermer nu este depistată însă la toți pacienții cu gastrită atrofică și aclorhidrie, deoarece există probabil în aceste cazuri o secreție restantă minimă de factor intrinsec, ce asigură o absorbție suficientă de B12.

Diagnostic clinic

Anemia Biermer este mai frecventă după vârsta de 40 ani și la sexul feminin.

Debutul este insidios, după care se instalează în mod caracteristic 3 sindroame:

1. **Sindrom anemic**, cu toate elementele sale, având ca particularitate :

- paloare ceroasă, gălbuie, la un pacient ce nu este emaciat, ci are aspect infiltrat
- astenie și adinamie foarte accentuate
- deseori splenomegalie moderată, subfebrilitate, hiperpigmentare la nivelul mâinilor, insuficiență cardiacă.

2. Sindrom digestiv

- glosită Hunter- cu limbă roșie, depapilată, netedă, cu un luciu sticlos, uneori ulcerată, arsuri linguale, dureri la baza limbii, uscăciunea gurii
- disfagie, anorexie, grețuri, vărsături, epigastralгии, diaree sau constipație
- incidență crescută a cancerului gastric la bărbații cu anemie Biermer.

3. **Sindrom neurologic**- uneori anemia Biermer poate debuta cu fenomene neurologice sau psihice, care preced cu ani de zile modificările hematologice:

- paretezii, alterarea sensibilității vibratorii, dureri polineuropatice
- tulburări de mers, afectare piramidală până la paraplegie spastică
- tulburări psihice cu depresie, sau chiar delir.

Diagnostic paraclinic

1. **Aspect hematologic** de anemie megaloblastică, cu caracterele descrise:

- anemie macrocitară, pseudohipercromă, cu număr foarte mic de globule roșii, aregenerativă
- valoarea hemoglobinei poate fi normală la pacienții diagnosticați precoce, dar scade progresiv, odată cu accentuarea deficitului de B12
- leucopenie cu hipersegmentarea nucleului neutrofilelor și hiperdeviere la dreapta, trombocitopenie.

În măduva osoasă:

- megaloblastoză medulară, cu metamielocite gigante
- în caz de anemie severă aproape toate celulele grăsoase medulare sunt înlocuite cu celule hematopoietice
- hemosiderină normală sau crescută.

De menționat că un tratament anterior cu B12 sau acid folic chiar în doze mici modifică imediat aspectul hematologic (megaloblastoză poate dispărea chiar de la o unică doză de B12).

2. Modificări biochimice

a. La nivel seric:

- creștere a bilirubinei indirecte și a LDH serice, secundar hemolizei intramedulare
- scăderea concentrației plasmatice de vitamina B12, care este normal de 150-1000 pg/ml; acesta este un element necaracteristic pentru diagnostic, întrucât poate fi întâlnit și la pacienții cu deficit de folați, la gravide și la vârstnici
- nivelul folaților eritrocitari este normal sau scăzut

b. Chimism gastric:

- aclorhidrie histaminorefractară
- nivelul factorului intrinsec în suc gastric este foarte redus sau absent.

Aprecierea acestui nivel se realizează de obicei indirect, prin *testul Schilling*, care măsoară capacitatea de absorbție a vitaminei B12 administrată oral.

Se administrează oral 1 μ g de ciancobalamină marcată radioactiv și se injectează 1000 μ g de ciancobalamină simplă (nemarkată). Aceasta din urmă saturează proteinele plasmatic transportoare, cu eliminare urinară a unei cantități importante de B12 radioactivă.

Excreția urinară de ciancobalamină radioactivă este scăzută în anemia Biermer sub 5% din doza administrată oral, față de procentul normal de peste 10%.

Dacă testul este modificat, se realizează a doua etapă de diagnostic- prin administrare orală de factor intrinsec și de ciancobalamină marcată radioactiv. Absorbția intestinală va fi ameliorată dacă deficitul major este legat de un nivel scăzut de factor intrinsec, ca în anemia Biermer.

c. Testul excreției de acid metilmalonic (urinar) după încărcare orală cu valină evidențiază carența de B12, dar este accesibil doar laboratoarelor de cercetare.

3. Investigații digestive:

- endoscopia esogastrică evidențiază o atrofie gastrică predominant fundică
- biopsia mucoasei gastrice relevă infiltrarea limfo-plasmocitară a mucoasei; având în vedere riscul crescut pentru neoplazii al leziunilor mucoasei, se impune supravegherea prin fibroscopii repetate cel puțin o dată la 2 ani.

4. Investigații imunologice:

- evidențierea anticorpilor anti-FI în ser dar și în lichidul gastric; aceștia sunt anticorpi de tip blocant, mai rar de tip precipitant

- cercetarea asocierii cu alte tipuri de anticorpi: anti-celulă parietală, anti-tiroidieni, anti-nucleari.

5. Testul terapeutic cu vitamina B12 injectabilă produce răspuns rapid și complet, cu o criză reticulocitară în 3-5 zile. Este cea mai bună metodă de diagnostic în cazuri neclare, în care există date clinicobiologice sugestive, dar megaloblaștii nu mai pot fi recunoscuți datorită unui tratament anterior cu vitamina B12 sau acid folic.

Tratament

Pentru refacerea stocului hepatic normal de vitamina B12 ar trebui să se asigure necesarul zilnic de 1-3 $\mu\text{g}/\text{zi}$ prin administrare parenterală. Administrarea unei cantități mai mari depășește capacitatea de transport și se elimină prin urină.

Vitamina B12 (sub formă de cian sau hidroxicobalamină) se administrează în injecții intramusculare:

- Ciancobalamina inițial în doză de atac : 100 $\mu\text{g}/\text{zi}$ până la normalizarea valorilor Hb și numărului de hematii, apoi 100 μg de 2 ori/săptămână 4 săptămâni. Doza de întreținere este de 100 $\mu\text{g}/\text{lună}$, toată viața, fiind obligatorie lămurirea pacientului despre necesitatea continuării tratamentului, chiar după dispariția simptomatologiei.
- Hidroxicobalamina, indicată mai ales în caz de manifestări neurologice severe: doza de atac de 1000 $\mu\text{g}/2$ zile timp de o lună, apoi lunar aceeași doză de întreținere toată viața.

Rezultatele tratamentului cu vitamina B12:

- megaloblaștii "se tolesc" în 8-10 ore, transformându-se în normoblaști, transformare ce este completă în 2 zile
- din primele 48 ore se ameliorează starea generală, reapare apetitul, se atenuează uscăciunea gurii
- crește numărul de reticulocite în 3-5 zile, cu maxim spre zilele 6-7 (criza reticulocitară, semn al eficienței tratamentului cu B12)
- crește masa de hematii și volumul plasmatic

- valoarea hemoglobinei crește cu 1 g%/săptămână, cu dispariția anemiei în 1-2 luni
- trombocitopenia se corectează în 10 zile, iar leucopenia în 2 săptămâni
- simptomele neurologice recente, instalate sub 3 luni, dispar în câteva săptămâni, dar cele vechi se ameliorează abia după 2 luni de tratament; fenomenele spastice pot fi ireversibile.

Modificările hematologice răspund mai greu în caz de :

- deficit de fier, abuz de alcool, infecții active, hipotiroidie, boli renale, neoplazii
- formă megaloblastică a anemiilor sideroblastice , caz în care se asociază vitamina B6 300 mg/zi.

Reacțiile adverse sunt rare (preparatele de B12 fiind în general bine tolerate), sub forma de: reacții alergice: erupții cutanate, excepțional șoc anafilactic.

În caz de antecedente alergice, se impune testare prealabilă a sensibilității cu doze mici de vitamină injectată intradermic.

Tratamente asociate

1. *Clorura de potasiu* 1-1,5 g se administrează în formele grave, în care tratamentul poate fi urmat de scăderea kaliemiei (prin pătrundere a potasiului în celule), pentru profilaxia aritmiilor cardiace severe cu risc de stop cardiac. Se administrează sub controlul kaliemiei și al funcției renale.

2. Preparate de fier

Datorită hematopoiezei accelerate, rezervele de fier ale organismului sunt rapid epuizate (mai ales la vârstnici sau în caz de asociere a unor boli cronice), cu posibilitatea apariției unei hipocromii severe din a doua săptămână de tratament cu B12. De aceea se administrează Glubifer 1dj x 3/zi, 3 luni.

3. Tratament cu valențe acide: *Acidopeps* câte 1 cp dizolvat într-un pahar cu apă la fiecare masă, pentru a substitui lipsa de aciditate gastrică.

4. *Acid folic* 10-15 mg/zi administrat oral sau parenteral chiar de la începutul tratamentului, eventual continuând dacă se confirmă coexistența carenței de folați. În nici un caz nu se va administra însă acid folic fără vitamina B12, care șterge semnele hematologice, permițând agravarea manifestărilor neurologice.

5 De menționat că în celelalte anemii megaloblastice, cu excepția anemiei Biermer, se va începe, ori de câte ori este posibil, cu *tratament etiologic*, de ex. Niclosamid 2g în botriocefaloză.

6. Tratamentul substitutiv cu *transfuzii de sânge* se indică doar în caz de $Hb < 5 \text{ g\%}$, sau de intoleranță importantă la sindromul anemic. Se administrează doar la debut, 1-2 unități de masă eritocitară, mai ales la vârstnici, la care se asociază diuretice și vasodilatatoare.

Înainte de începerea tratamentului substitutiv este obligatorie recoltarea de probe pentru dozarea nivelului seric de B12 și acid folic.

Tratamentul complicațiilor

În caz de insuficiență cardiacă este necesară dietă hiposodată, asocierea de vasodilatatoare și eventual digitalodiu-retice. Transfuzia unei doze mici de masă eritocitară (100 ml) poate avea rol favorabil.

Erorile în tratamentul anemiei Biermer sunt legate de :

- administrarea de B12 sau acid folic înainte stabilirii diagnosticului de certitudine (acidul folic maschează diagnosticul de anemie Biermer, ce poate duce la agravarea manifestărilor neurologice)
- administrarea de transfuzii excesive inutile
- întreruperea administrării de B12 de către pacient.

Prognosticul poate fi favorabil dacă:

- nu există manifestări neurologice severe
- tratamentul cu B12 este urmat toată viața
- în evoluție nu apare un carcinom gastric, pentru a cărui detecție precoce este necesar control periodic.

Anemii prin carență de acid folic

Acidul folic este format din 3 compuși: pteridină, acid paraaminobenzoic, acid glutamic.

Pentru a deveni activ, acidul folic este redus în acid dihidrofolic și apoi acid tetrahidrofolic, în prezența dehidrofolat reductazei. Prin formele sale active, acidul folic are următoarele acțiuni:

- funcție de coenzimă în metabolismul aminoacizilor
- sinteza de purine și pirimidine necesare formării de ADN și ARN.

Surse:

Acidul folic se găsește în majoritatea alimentelor vegetale (mai ales spanac și varză broccoli) și animale (mai ales ficat, rinichi). Dieta zilnică obișnuită conține ~ 400 μg folați. Fiind însă distrus de fierbere și de conservare, conținutul dietei depinde de modul de preparare al alimentelor. Necesarul zilnic obișnuit este de ~ 100-200 μg, fiind mai mare în sarcină și lactație.

Metabolism

Folații din alimente se găsesc sub formă de poliglutamați; ei sunt convertiți la nivel intestinal în monoglutamați sub acțiunea folatconjugazei, iar aceștia sunt absorbiți ca metil-tetrahidrofolați.

Rezervele hepatice de folați sunt ~ 8-20 mg.

Eliminarea zilnică se realizează prin descuamarea celulelor epiteliale (din piele și tub digestiv), bilă, urină, transpirații, salivă. Necesarul zilnic de folați este de 100 ori mai mare decât al vitaminei B12, iar turnoverul lor de asemenea crescut, astfel încât manifestările carenței de folați apar mai rapid decât cele ale carenței de B12.

Cauzele deficitului de acid folic

1. Aportul deficitar este cauza cea mai frecventă:

- regim inadecvat (persoane cu venituri mici, alimentație fără legume verzi, carne, pâine) sau preparare inadecvată (fierbere excesivă)

- pacienți anorexici, vârstnici, cu boli psihice severe
- alimentație lactată exclusivă și prelungită la sugari, sau sugarii hrăniți cu lapte de capră, ce are un conținut scăzut de acid folic
- sarcini multiple (carența apare la 0,5-2% dintre multipare, cu o mortalitate fetală ridicată)
- alcoolism (ce se poate însoți doar de macrocitoză, de anemie macrocitară, dar uneori de anemie net megaloblastică)
- afecțiuni hepatice cronice (mai ales ciroza etanolică, în care apare un cumul de cauze: dietă carentată, tulburări în absorbția și utilizarea acidului folic, depozitare hepatică deficitară)
- alimentație parenterală prelungită fără suplimentare adecvată.

În multe dintre situațiile menționate carența de acid folic se însoțește de numeroase alte deficiențe nutriționale care trebuiesc corectate simultan.

2. Tulburări de absorbție- prin boli ce afectează jejunul, unde sunt absorbiți foliați:

- celiachie, sprue tropical, rezecții jejunale, boala Crohn, boala Whipple, tuberculoza, lupusul eritematos diseminat, sclerodermie, leucemia limfatică cronică, amiloidoză, boala lanțurilor grele α
- alcoolul, ingestia unor medicamente care inhibă enzimele necesare absorbției intestinale: anticonvulsivante (fenitoin), contraceptive orale, hidrazidă, cicloserină
- deficit genetic al sistemului de transport transcelular (malabsorbția congenitală de foliați)

3. Eliminare crescută:

- urinară- prin scăderea reabsorbției tubulare (de ex. în tratamente cu antifolice)
- intestinală- în hepatite (prin circuitul enterohepatic)
- secreție lactată prelungită

4. Consum crescut de acid folic

a. Sarcina - consum excesiv de acid folic în al III-lea trimestru, datorită intensificării sintezelor de ADN și ARN, ca urmare a dezvoltării fătului, placentei, uterului și a masei eritrocitare materne crescute. În decursul unei sarcini normale necesarul de folați este de 3 ori mai mare decât în mod obișnuit.

La acestea se pot adăuga și factori agravanți: dieta săracă, anorexia, sarcinile multiple, infecțiile urinare frecvente, lactația concomitentă. Chiar în țările dezvoltate anemia macrocitară prin deficit de folați era foarte frecventă (afectând până la 5% dintre gravide) înaintea introducerii profilaxiei sistematice.

Deficitul sever de acid folic se asociază cu unele complicații ale sarcinii: avorturi spontane, ruptură de placentă, hemoragii.

b. Hematopoieză hiperactivă în anemii intens regenerative (posthemoragice, hemolitice- mai ales cele ereditare și imunologice).

c. Leucemii, cancer gastric, prostatic, alte boli neoplazice cu turnover crescut.

5. Defect de utilizare

- în caz de administrare cronică a unor medicamente cu acțiune antagonistă acidului folic: metotrexat, triamteren, trimetoprim, pirimetamina
- defecte enzimatice congenitale.

Diagnostic

1. **Clinic:** prezența sindromului anemic
2. **Hematologic:** macrocitoză (cu sau fără anemie), hipersegmentarea neutrofilelor, hematopoieză megaloblastică.

3. Demonstrarea carenței de acid folic:

- dozarea concentrației plasmatice a acidului folic, cu valoare normală 5-15 ng/ml; are semnificație redusă, fiind rapid influențată de o balanță negativă a acestor compuși, chiar de scurtă durată

- determinarea nivelului folaților eritrocitari- nu este un element sigur de diagnostic, putând fi scăzut și în cazul deficitului de B12)
- testul FIGLU- ce determină excreția urinară de acid formiminglutamic după administrarea de histidină- test considerat depășit
- proba terapeutică pozitivă- după administrare de 15 mg de acid folic zilnic.

Tratamentul este în primul rând cauzal, ori de câte ori se cunoaște etiologia sau este posibilă corectarea ei.

Tratamentul **profilactic**: acid folic 5mg/zi în sarcină, malabsorbție, anemii hemolitice cronice, mieloscleroză. În caz de sarcină și de malabsorbție se asociază terapia marțială și cu vitamina B12.

Tratament **curativ**: înainte de începerea tratamentului este necesară excluderea cu certitudine a carenței de vitamina B12.

În carențele de aport se utilizează acid folic 5-10mg/zi.

În malabsorbție, ciroză, tratamente cu antifolice (ex. Metotrexat), se va prefera acid folinic 2,5-5 mg/zi. În caz de tratament cu antifolice în doze mari se administrează acid folinic (leucovorin) 24mg/zi parenteral, 2-3 zile.

Criza reticulocitară se manifestă după 5-7 zile de tratament. Transfuziile sunt necesare rareori.

Anemii prin tulburarea metabolismului vitaminei B12 și al folaților

Metabolismul vitaminei B12 poate fi alterat de expunerea la oxid nitros (N₂O). S-a demonstrat apariția megalobastozei și a unor modificări neurologice la stomatologii care lucrează cu acest gaz.

Unele deficite enzimatice congenitale ce intervin în metabolismul vit B12 și al acidului folic pot induce rareori anemii megaloblastice.

Anemii megaloblastice independente de vit B12 și folați

Pot apare în următoarele situații

1. Anomalii în sinteza acizilor nucleici:
 - după administrarea unor medicamente: analogi ai purinelor (azatioprina, mercaptopurina), analogi ai pirimidinelor (citarabina, fluorouracil), altele (ciclofosfamida, hidroxiuree)
 - aciduria orotică (boală ereditară rară)
2. Sindroame mielodisplazice, eritroleucemia
3. Unele anemii congenitale diseritropoietice.

Macrocitoza fără anemie asociată

Apare în situații clinice în care este prezentă macrocitoză, dar cu eritropoieză normoblastică.

1. *Alcoolism cronic*

Majoritatea pacienților alcoolici nu au deficit de B12, acid folic sau anemie.

Totuși macrocitoza apare frecvent, independent de lipsa de B12 sau acid folic, probabil printr-un efect toxic al acetaldehidei (generată local, prin oxidarea etanolului) pe eritroblast. VEM se normalizează după 2-3 luni de sevrăj.

2. *Anemii hemolitice*

Pacienții cu anemie hemolitică pot dezvolta anemie macrocitară sau megaloblastică prin deficit de folați. Macrocitoza independentă de acid folic poate fi totuși prezentă, printr-o eritropoieză mult accelerată. În acest caz macrocitele au un contur mai rotund decât în deficitul de B12 sau acid folic

3. *Hipotiroidia*

Pacienții cu hipotiroidie pot prezenta macrocitoză independent de nivelul vit B12 sau al acidului folic, printr-un deficit de tiroxină, corectabilă după administrarea hormonului

4. *Medicamentele anticonvulsivante (fenitoin)* pot induce macrocitoză cu eritropoieză megaloblastică sau normoblastică

5. *La nou-născuți* este posibilă o macrocitoză fiziologică

6. *Medicamentele anticonvulsivante (fenitoin)* pot induce macrocitoză cu eritropoieză megaloblastică sau normoblastică

7. *Boli hepatice cronice* (hemocromatoză, ciroza hepatică)

8. *Afecțiuni pulmonare cronice* cu hipoxie
9. *Pancreatopatii cronice*
10. *Nefropatii cronice*: displazii reale, glomerulonefrita cronică, pielonefrita cronică
11. Unele *anemii aplastice* (mai ales de origine toxică)
12. *Infecții cronice*
13. *Intoxicații cu benzen, aur, arsen*
14. *Iradieria*

CAPITOLUL VIII

Anemii mixte

Definiție: anemiile mixte sunt acele forme de anemii (în general cronice) ce au mecanisme etiopatogenice multiple, complexe.

Chiar unele dintre anemiile bine încadrate din punct de vedere nosologic au de fapt mecanisme multiple de producere (de ex. anemia Biermer, anemie de origine centrală determinată de deficitul de factori intrinsec, are asociat și un grad de hemoliză)

Anemia din saturnismul cronic

Definiție: este o anemie determinată de intoxicația cronică (profesională sau accidentală) cu plumb, fiind o asociere de :

- anemie sideroblastică, indusă de tulburarea sintezei hemului prin blocarea unor enzime, cu
- hemoliză cronică, determinată de un factor extracorpuscular- plumbul circulant.

Diagnostic

1. Anamneză de expunere la plumb
2. Semne de saturnism cronic: paloare cenușie, crize dureroase abdominale, lizereu gingival, hipertensiune arterială, polinevrită, paralizii, encefalopatie

3. Hematologic:

- anemie hipo sau normoromă, aregenerativă, cu sideremie mărită; în măduva osoasă: aspect de eritroblastoză cu numeroși sideroblaști
- anemie hemolitică extracorpusculară, cu sideremie crescută și granulații bazofile intraeritrocitar

4. În urină: cresc eliminările de plumb, crește coproporfirina III, crește acidul deltaaminolevulinic.

5. Diagnosticul de certitudine:

- plumbemie crescută în mod spontan, sau

- creșterea eliminărilor urinare de plumb după administrare de chelatori (EDTA)

Tratamentul constă în suprimarea toxicului și administrare de EDTA.

Anemia din insuficiența renală cronică

Definiție: este o anemie normocromă normocitară, fără să existe o proporționalitate directă cu gradul uremiei.

Cauza insuficienței renale nu influențează în mod semnificativ gradul anemiei, dar pacienții cu rinichi polikistici au în general cel mai mic grad de anemie.

Anemia poate deveni severă, cu Hb < 4 g%, dar să fie totuși relativ bine tolerată, datorită mecanismelor compensatorii, cu redistribuirea fluxului sanguin sau o scădere a afinității hemoglobinei pentru oxigen.

Dintre **mecanismele** incriminate:

- insuficiență medulară prin scăderea sintezei de eritropoietină de către rinichi
- acțiunea toxică medulară a unor produși de putrefacție intestinală, eliminați în mod normal de către rinichi
- hiperparatiroidism secundar cu fibroză medulară
- hemoragii cronice (hematurie, hemoragie digestivă sau genitală precipitată de un defect calitativ al plachetelor, mici pierderi în timpul dializei)
- hemoliză cronică mixtă (extracorpusculară și corpusculară, prin acidoză, hipoxemie, uremie); hemoliza poate fi agravată de medicamente oxidante (sulfamide, antipaludice, ac. paraaminosalicilic) sau de compuși oxidanți (de ex. cloramina din baia de dializă)
- factori carențiali și nutriționali multipli (printre care pierderi de acid folic în timpul dializei).

Tratament

- evitarea substanțelor oxidante
- tratamentul afecțiunii cauzale
- evitarea transfuziilor; cel mult se poate administra masă eritrocitară în anemii severe

- hemodializa cronică este cel mai bun tratament, dar poate agrava anemia prin pierderi de fier, foliați și intensificare a hemolizei
- splenectomia poate fi o alternativă la pacienții care nu răspund la hemodializă
- corectarea hiperfosforemiei și a hiperparatiroidismului cu gel de aluminiu
- administrarea de androgeni în doze mari și prelungit poate realiza o stimulare a eritropoiezei
- un tratament revoluționar este eritropoietina umană, obținută prin inginerie genetică; perfuziile de două ori pe săptămână pot realiza corecția anemiei
- la pacienții cu sângerări cronice se indică administrarea de fier, iar deficitul de foliați impune administrarea de 5-10 mg/zi
- transplantul renal poate realiza o corecție promptă a anemiei, ducând chiar la poliglobulie.

Anemia din sidroame de malabsorbție

Poate fi determinată de carența de fier și foliați cu anemie hipocromă, dar macrocitară.

Anemii neoplazice apar mai ales în carcinoame digestive cu aspect de: anemie inflamatorie, hemolitică, prin carență de acid folic sau pierderi cronice de fier (microhemoragie)

Anemia din insuficiențe endocrine

Unii hormoni (ex. STH, hormoni tiroidieni, glucocorticoizi, testosteron) pot afecta in vitro proliferarea celulelor eritroide.

O anemie normocromă normocitară ușoară sau moderată însoțește deseori unele insuficiențe endocrine: hipotiroidie, boala Addison, hipogonadism, insuficiența hipofizară.

Anemia din mixedem este de obicei normocitară, cu o eritropoieză eficientă. Mai rar anemia este macrocitară, indusă de deficitul de acid folic sau vit. B12. Unii pacienți (mai ales

femeile cu menoragii) pot dezvolta deficit de fier cu anemie microcitară.

Mecanismul anemiei din hipotiroidie și insuficiența hipofizară poate fi legat de scăderea necesarului pentru transportul de oxigen (întrucât consumul de oxigen scade în hipotiroidie).

Boala Addison prezintă o anemie normocromă, dar deseori mascată (ca și în caz de mixedem) de scăderea în paralel a volumului plasmatic. Începând tratamentul hormonal, volumul plasmatic crește rapid, iar nivelul hemoglobinei scade până la 80% din valoarea dinaintea inițierii terapiei.

Anemia din afecțiunile hepatice

Pacienții cu hepatopatii cronice, indiferent de etiologie, prezintă în general anemie normocitară, sau mai rar macrocitară.

Nu există modificări caracteristice ale morfologiei eritrocitare, decât rareori, sub forma:

- hematiilor în formă de "tras la țintă"
- stomatocitelor, cu creșterea suprafeței membranare determinată de depozite de colesterol și fosfolipide.

Anemia poate fi corectată prin refacerea funcției hepatice normale.

În hepatopatiile cronice alcoolice există mai mulți factori ce pot precipita anemia:

- efectul supresor al alcoolului asupra eritropoezei
- scăderea absorbției și a utilizării acidului folic
- hemoragii cronice în cazul asocierii gastritei, ulcerului duodenal, varicelor esofagiene; riscul de sângerare crește în prezența trombopeniei sau a deficiențelor factorilor de coagulare
- rareori este posibilă apariția unei anemii hemolitice severe în care se descriu hematii rigide, cu margini neregulate, numite acantocite
- prezența unui defect în calea eritrocitară hexozomonofosfat (similar cu cel din uremie).

CAPITOLUL IX

Seria albă

Leucocitele sau globulele albe reprezintă totalitatea elementelor nucleate ale sângelui și se împart, în funcție de caracteristicile nucleului, în:

1. **Polimorfonucleare** (numite în mod incorect și polinucleare), cu nucleu puternic segmentat, cu aspect lobat. Ele mai sunt numite și granulocite, deoarece au în citoplasmă granulații ce conțin enzime specifice, cu rol în procesele de apărare ale organismului. În funcție de morfologie, compoziție chimică și afinitate pentru coloranți a granulațiilor, polimorfonuclearele se împart în trei subpopulații: **neutrofile** (care sunt cele mai numeroase), **ezinofile** și **bazofile**.

Polimorfonuclearele se găsesc într-un echilibru dinamic între :

- rezervorul de celule circulante, singurul care poate fi studiat pe frotiu și
- zona de marginație, alcătuită din celule strâns atașate de endoteliul venulelor mici și pe care corticoizii le pot mobiliza și pune în circulație.

Durata de viață în sângele periferic este în medie de 6-7 ore.

Pe măsura maturării granulocitului neutrofil (de la stadiul de *mieloblast*, care este celula precursoră, trecând prin stadiul de *promielocit*, *mielocit neutrofil*, *metamielocit neutrofil* și *granulocit adult*), el suferă următoarele modificări:

- reducere progresivă a bazofiliei citoplasmei
- apariția granulațiilor citoplasmice azurofile în stadiul de promielocit, ce sunt vizibile și în mielocit, dar apoi dispar în următoarele stadii
- prezența granulațiilor neutrofile caracteristice în stadiile de mielocit și metamielocit

- segmentare progresivă a nucleului în stadiul de granulocit.

2. **Mononucleare** (limfocite, monocite)- sunt celule cu nucleu nesegmentat.

Ele mai sunt numite și agranulocite, deși unele dintre ele (monocitele) nu sunt complet lipsite de granulații. Celula precursoră a monocitopoiezei se numește *monoblast*, ea evoluând spre *promonocit*, *monocit medular*, *monocit periferic* și *macrofag tisular*. Timpul de înjumătățire al monocitelor în sângele periferic este de aproximativ 70 ore.

Celulele progenitoare limfoide generează:

- *celule progenitoare ale limfocitelor B*, care se maturează (trecând prin stadii de: *celulă pre-B tânără*-*celulă pre-B* – *celulă B imatură*) până la *celule B mature*, ce intră în torentul circulator, ajungând în organele limfoide periferice (în zonele B)
- *celule progenitoare ale limfocitelor T*, care migrează din măduva osoasă în timus în cursul procesului de limfopoieză, trecând prin stadiile de: *limfoblast timic* (protimocit)- *timocit tânăr* (stadiul I)- *timocit obișnuit* (stadiul II)- *timocit matur* (stadiul III)- *celulă T matură*, care migrează în sângele periferic și apoi în organele limfoide periferice, în zona T.

Limfocitele sunt permanent recirculate între sânge și sistemul limfatic și au o durată lungă de viață (în medie 4-5 ani).

Investigații paraclinice pentru studiul leucocitelor

I. Leucograma- se realizează concomitent cu hemograma și ea identifică diversele tipuri de leucocite și realizează numărătoarea lor.

În condiții bazale, dimineața a jeun, numărul normal de leucocite este $6.000-8.000/\text{mm}^3$, cu extreme cuprinse între 4.000 și $11.000/\text{mm}^3$.

II. Formula leucocitară exprimă distribuția procentuală a diferitelor tipuri de leucocite din sângele periferic, dar se poate exprima și în valori absolute/mm³ (tabel nr.8).

Formula leucocitară normală

Tabel nr.8

Leucocite	%	Valori absolute
Elemente tinere (promielocite sau mielocite)	Absente	Absente
Metamielocite	0-1 %	25-50 /mm ³
Nesegmentate	2-3%	100-200 /mm ³
Neutrofile segmentate	60-65%	3500-3660 /mm ³
Eozinofile	1-3 %	175 /mm ³
Bazofile	0-1%	25-50 /mm ³
Limfocite	25-35%	2500-2600 /mm ³
Monocite	4-8%	280-320 /mm ³

III. Leucoconcentratul reprezintă depozitul de leucocite obținut prin centrifugare, permițând examinarea de frotiuri îmbogățite, necesară în cazurile de leucopenie accentuată.

IV. Formula lui Arneth reprezintă o exprimare grafică a distribuției neutrofilelor după aspectul nucleului. Segmentarea progresivă a nucleului este prezentă în evoluție, din ce în ce mai exprimată spre stadiile mature.

În mod normal cele mai multe neutrofile periferice au un nucleu cu 3 lobi (41%), urmează neutrofile cu 2 lobi (35,5%), cu 4 lobi (16,6%) și foarte puține cu 5 lobi (2%).

În situații patologice, formula lui Arneth suferă deviații ca:

1. *Deviere la stânga*, care este expresia unei granulocitopieze accelerate, trecere masivă în circulație de celule tinere, sau chiar unele nesegmentate (2-5%). Acest aspect apare în infecții acute, leucemii, arsuri severe, neoplazii, sau chiar în sarcina normală.

2. *Devierea la dreapta* reprezintă o hipersegmentare a neutrofilelor întânită în anemia Biermer (print-o maturație continuă, neînhibată, dar cu multiplicare încetinită).

V. Determinarea fosfatazei alcaline leucocitare (FAL) evidențiază prezența unei activități metabolice mărite în organism. Nivelul FAL este evaluat sub forma unui "*indice FAL*", ale cărui valori normale sunt 80-110. Indicele FAL poate suferi următoarele modificări:

- scade în leucemia mieloidă cronică
- crește în hiperleucocitoze (până la reacții leucemoide), leucemia limfatică cronică, policitemie, osteomieloscleroză.

VI. Diametrul leucocitar este în medie 8-12 μ pentru polimorfonucleare și 6-9 μ pentru limfocite. Are o semnificație clinică mai mică decât diametrul eritocitar.

VII. Testul Thorn se indică în diagnosticul bolii Addison; în mod normal numărul de eozinofile scade cu 50-98% după stimularea cu ACTH a secreției de cortizon, pe când în boala Addison numărul de eozinofile se modifică foarte puțin.

VIII. Oxidaza și peroxidaza leucocitară se determină pentru a diferenția leucemiile acute, atunci când prin examinare simplă (după colorație Giemsa) nu se poate preciza apartenența celei tinere la o anumită serie:

- celulele mieloide sunt peroxidazopozitive
- celulele limfoide, plasmocitare și megacariocitare sunt peroxidazonegative.

IX Studiul esterazelor plasmatic permite diagnosticul diferențial între:

- leucemiile acute mieloblastice, ce au activitate esterazică, de leucemiile acute limfoblastice, fără activitate esterazică
- reticulozele histiomonocitare, cu activitate esterazică, de forma mielomonocitară a leucemiei mieloide cronice, fără activitate esterazică.

X. Studiul mielogramei- discutat la seria roșie.

Leucopenia

Definiție: leucopenia reprezintă scăderea numărului de leucocite $< 4.000/\text{mm}^3$. După tipul de leucocite afectat predominant, se descrie: granulocitopenie (neutropenie) sau limfocitopenie.

Neutropenia reprezintă scăderea numărului de neutrofile $< 1.800/\text{mm}^3$, putând fi:

1. *Asociată anemiei și trombocitopeniei*, în cadrul tabloului de pancitopenie (impunând diagnostic diferențial între cauzele de hipersplenism, insuficiență medulară, sindroame limfoproliferative, boli autoimune).

2. *Izolată sau selectivă*, în următoarele situații:

- a. Fiziologică: neutropenia la populația de culoare neagră
- b. Prezența unei infecții :
 - bacteriene: supurații severe, bruceloză, febră tifoidă, tuberculoză miliară
 - unele infecții virale, fungice, parazitare
- c. Afecțiuni imunologice: neutropenia alloimună neonatală, sindrom Felty, lupus eritematos diseminat
- d. Hipotiroidism
- e. Alcoolism cronic
- f. Consum medicamentos:
 - antiinflamatorii nesteroidiene: fenacetina, indometacin, fenilbutazona
 - antibiotice, chimioterapice: cefalosporine, streptomicina, tetraciclina, cloramfenicol, hidrazidă, cotrimoxazol
 - antiaritmice: chinidină, ajmalină, procainamidă, propranolol, alprenolol
 - antihistaminice fenotiazinice (romergan), anticonvulsivante, antidiabetice, antitirodience, tranchilizante, antidepresive
 - citostatice: agenți alkilanți, antimetaboliți, antraciclina și analogi, cispaltin, carmustina, etopozid
- g. Expunere la toxice industriale: benzol, pesticide
- h. Neutropenia cronică benignă familială.

Marea majoritate a neutropeniilor severe, acute, izolate, reversibile, sunt de cauză medicamentoasă.

Cauzele de granulocitopenie pot acționa:

- la nivel central, prin scăderea producției medulare globale sau izolate (de origine imunologică)
- la nivel periferic, prin hiperdistrugere a celulelor circulante: fenomene autoimune, de hipersplenism, sau tulburări de repartiție (marea majoritate a neutrofilelor fiind marginală și nu circulantă).

Neutropenia este cauza cea mai frecventă de leucopenie.

Severitatea neutropeniei depinde atât de durata ei, cât și de numărul de celule, care permite clasificarea în forme:

- ușoare- cu $1.000-2.000$ celule/mm³
- moderate- cu $500-1.000$ celule/mm³
- severe- cu < 500 celule/mm³.

Neutropenia este un factor important de risc pentru infecții, risc ce crește în caz de:

- valori < 1000 /mm³
- durata prelungită a neutropeniei
- asociere cu alte deficite ale mecanismelor de apărare
- apariție în contextul unei afecțiuni severe.

Tratament

- sistare a oricărui toxic, ce poate fi urmată de remisiune spontană
- corticoterapie în formele cu mecanism imun
- antibioterapie în caz de infecții asociate, cu valori ale neutrofilelor < 500 /mm³
- splenectomia se indică rar, în neutropeniile severe persistente, cu infecții rezistente la antibioterapie și măduva osoasă activă pe granulocite.

Agranulocitoza

Agranulocitoza este o denumire folosită clasic pentru caracterizarea unei scăderi foarte importante a numărului

periferic de neutrofile ($<300/\text{mm}^3$), în contextul unei boli acute febrile cu leziuni necrotice ale cavității bucale și orofaringiene.

Se însoțește de asemenea de scăderea până la dispariție a monocitelor, ce au același progenitor medular, ceea ce duce la absența aproape completă a fagocitozei, cu infecții multiple și severe: digestive, pulmonare, urinare, cutanate, septicemii.

Este o afecțiune rară, determinată cel mai frecvent de o iatrogenie medicamentoasă la :

- amidopirină- substanța ca atare fiind puțin folosită în prezent, dar fiind înrudită din punct de vedere al compoziției cu numeroase substanțe analgezice și antipiretice, ce pot induce o agranulocitoză cu o incidență de 1%
- antitirodine de sinteză- mai ales thiouracil
- streptomicina, cloramfenicol, sulfonamide
- fenilbutazona, săruri de aur, clorpromazina.

Multe dintre aceste medicamente determină nu doar scăderea severă a granulocitelor, ci și a celorlalte serii sanguine, în contextul unei aplazii medulare.

Conduita de urgență constă în:

- întrerupere a administrării oricărui medicament, mai ales cu potențial neutropenizant cunoscut
- antibioterapie susținută, cu spectru larg, administrată intravenos
- factori de stimulare a hematopoeziei (G-CSF sau GM-CSF).

Limfocitopenia

Limfocitopenia reprezintă scăderea numărului de limfocite sub $500/\text{mm}^3$, la o valoare normală a numărului de leucocite.

Cauze posibile:

- stress acut, traumatisme, intervenții chirurgicale extinse, cașexie
- sindromul de imunodeficiență congenitală

- iradiere, tratament cu ACTH, cortizon, citotoxice
- sindrom Cushing, insuficiența renală
- insuficiența cardiacă dreaptă severă, afectarea drenajului limfatic intestinal
- limfoame, sarcoidoza, boala lupică
- aplazia medulară.

Monocitopenia

Monocitopenia reprezintă scăderea numărului de monocite, ce poate apare în

- infecții acute, stress
- aplazia medulară, leucemia mieloblastică
- administrare de glucocorticoizi, substanțe mielotoxice, imunosupresoare.

Eozinopenia reprezintă scăderea numărului de eozinofile, ce apare în caz de stress, infecții, administrare de steroizi.

Leucocitoza

Leucocitoza este creșterea numărului absolut de leucocite $> 8.000/\text{mm}^3$ ($>11.000/\text{mm}^3$ după Heilmeyer). În literatură se folosește și termenul de hiperleucocitoză, preluat după Hațieganu.

Cele mai frecvente în practică sunt granulocitozele neutrofile (neutrofilii), apoi granulocitozele eozinofile (eozinofilii).

Unele granulocitoze foarte intense ($>20.000-30.000/\text{mm}^3$) se însoțesc de apariția în periferie a elementelor tinere (mielocite, metamielocite), caz în care se numesc reacții leucemoide. Ele traduc o hiperplazie medulară intensă ce poate apare în:

- infecții severe bacteriene (reacție leucemoidă mieloidă sau mieloblastică) virale (reacție leucemoidă limfoidă)
- intoxicații cu mercur, săruri de aur
- arsuri, eclampsie
- boli maligne cu metastaze osoase (carcinom gastric, de prostată, bronhopulmonar, mielom multiplu)
- hemoragii acute severe, hemoliză brutală.

Se diferențiază de leucemii prin următoarele criterii (tabel 9)

Diagnostic diferențial între stări leucemoide și leucemii

Tabel nr. 9

	<i>Stări leucemoide</i>	<i>Leucemii cronice</i>
1	Nr de leucocite până la 30.000/mm ³	Nr. foarte mare: sute de mii/mm ³
2	Au celule normale sau tinere, dar fără atipii	Predomină celulele tinere, celulele leucemice, cu atipii
3	Au FAL crescut	Au FAL scăzut
4	Sunt reacții de apărare	Sunt stări patologice, anormale.
5	Sunt fenomene reversibile	Sunt ireversibile
6	Nu au cromozomul XXII scurt	Au cromozomul XXII scurt patognomonic (crs Philadelphia)
7	Vit B12 în ser normală sau ușor mărită	Vit B12 în ser +++ (datorită celulelor leucemice și granulocitelor)

Neutrofili

Neutrofiliile reprezintă creșterea periferică a granulocitelor neutrofile peste 65%, uneori până la 80-85%, ca răspuns acut sau cronic la diverse agresiuni:

1. Reacție la stimuli fizici sau fiziologici:

- postprandial
- exercițiu fizic, frigul sau căldura excesive, stress intens, traumatisme
- menstruație, ovulație, sarcina, naștere, lactație
- aritmii cardiace, convulsii, hipoxia

2. Reacții inflamatorii:

- infecții acute: bacteriene (în special supurații), virale, fungice sau parazitare
- arsuri, necroze tisulare

- infarct miocardic, pulmonar, pancreatită acută
- reacții alergice
- infarct miocardic, pulmonar, pancreatită acută
- reumatism articular acut, colagenoze.

3. Hemoragia acută, hemoliza acută, anemia megaloblastică în cursul tratamentului

4. Tulburări metabolice: uremie, gută, tireotoxicoză, cetoacidoza diabetică

5. Administrare de: adrenalină, corticoizi, litiu, clorpropamidă, heparină, digitală

6. Intoxicații cu plumb, mercur

7. Cancere solide cu metastaze, melanoame

8. TBC splenică, splenectomie

9. Sindroame limfo și mieloproliferative.

În infecțiile cu piogeni numărul de globule albe atinge obișnuit $10.000-30.000/\text{mm}^3$, cu deviere la stânga a formulei leucocitare și apariție intracelulară a granulațiilor toxice intens azurofile (răspândite difuz intracelular) și a corpurilor Dohle (incluzii citoplasmice albastru-cenușii situate la periferia celulei).

Eozinofilii

Eozinofiliile reprezintă creșterea numărului de eozinofile peste $450/\text{mm}^3$, însoțite de leucocitoză moderată.

Valorile eozinofilelor din sângele periferic nu reflectă valorile rezervorului periferic de eozinofile funcționale; valorile normale ale eozinofilelor în leucogramă sunt de 2-4%, dar eozinofilia tisulară poate fi mult mai mare, deoarece funcția lor se exercită predominant la acest nivel.

Eozinofiliile pot însoți:

1. Infecțiile parazitare: lambliaza, ascaridioza, oxiuroza, amibiaza, filarioza, trichineloză, strongiloidoză, schistosomiază, echinococoza, scabia, cisticercoză

2. Afecțiuni cu mecanism alergic: astm bronșic, sindrom Stevens-Johnson, boala Churg-Strauss

3. Administrare de: penicilină, cefalosporine, sulfamide, aspirină, nitrofurantoin, meproamat, săruri de aur, compuși iodați.

4. Hipoxia, convalescența după boli febrile

5. Afecțiuni cutanate: pemfigus, eczeme, psoriazis, dermatita herpetiformă

6. Eozinofilia pulmonară, endocardita Löffler

7. Poliartrita reumatoidă, poliarterita nodoasă, dermatomiozita, boala Crohn, sarcoidoza

8. Sindromul hipereozinofilic

9. Sindroame mieloproliferative: leucemia mieloidă cronică, leucemia cu eozinofile, limfoame maligne (boala Hodgkin)

10. Carcinoame, sarcoame, histiocitoza X.

Cele mai frecvente sunt cauzele parazitare și alergice, impunând pentru diagnostic o anamneză atentă, examen clinic și parazitologic.

Sindroamele hipereozinofilice sunt afecțiuni cu etiologie necunoscută, ce evoluează cu valori ale eozinofilelor de $> 1500/\text{mm}^3$ (simulând o leucemie cu eozinofile) timp de minim 6 luni; se pot însoți de anemie și trombopenie.

Se manifestă prin febră, transpirații nocturne, scădere ponderală, splenomegalie, leziuni cardiace, pulmonare și ale sistemului nervos.

Leziunile cardiace sunt caracteristice, constând în zone cu infiltrate eozinofilice, necroză și fibroză endocardică și subendocardică (determinată de efectele citotoxice ale granulelor conținute de eozinofile).

Pentru o parte dintre bolnavi, sindromul hipereozinofilic poate evolua spre leucemie acută.

Limfocitoza

Limfocitoza reprezintă creșterea numărului de limfocite în formula leucocitară peste 3,5%, fiind determinată de una dintre următoarele cauze:

- infecții virale: mononucleoza infecțioasă, infecția cu citomegalovirus, virus gripal, rujeola, rujeola, varicela, hepatita epidemică, parotidita epidemică
- infecții bacteriene: bruceloză, tuse convulsivă, tuberculoză, lues, alte infecții bacteriene acute la copii și tineri
- leucemia acută limfoblastică, leucemia limfatică cronică, limfoame maligne ne Hodgkiniene
- boala Waldenstrom
- postsplenectomie.

Limfocitoza apare cel mai frecvent în cursul virozelor, precum și în convalescența multor boli.

În mononucleoza infecțioasă limfocitoza se însoțește caracteristic de prezența unor limfocite mari, atipice (ce sunt limfocite T activate).

Prezența unui număr crescut de limfocite se descrie în două afecțiuni: toxoplasmoză și mononucleoza infecțioasă.

Bazofilia este mai rar întâlnită în practica medicală, și reprezintă creșterea numărului de bazofile peste 0,1%, având următoarele cauze posibile:

- stress, sarcină
- infecții: rujeolă, rujeolă, sinuzita cronică, endocardita infecțioasă
- alergii medicamentoase sau alimentare
- sindroame mieloproliferative cronice
- mixedem, ciroză hepatică, anemie hemolitică

- rectocolita ulcerohemoragică, mastocitoza sistemică
- postsplenectomie
- leucemia cu bazofile.

Anomalii ale monocitelor și macrofagelor

Se referă la anomalii calitative și cantitative, dintre care cele mai frecvente sunt monocitoza și hiperplazia reactivă a macrofagelor.

Sindroamele mielodisplazice

Sunt boli în care există anomalii ale maturăției celulare (displazie) pe una sau mai multe serii mieloide. Aceste anomalii duc la distrucția intramedulară a celulelor - cu anemie, trombopenie și neutropenie.

Unii bolnavi sunt asimptomatici o perioadă, fiind diagnosticați întâmplător, sau prezintă acuze legate de prezența sindromului anemic, infecțios, sau hemoragic.

Pe frotiul periferic se constată:

- macrocitoză (independentă de deficitul de folați și B12)
- neutrofile cu scăderea numărului de granule, sau cu anomalie Pelger-Huet
- trombocite mari.

În măduva osoasă:

- eritropoieză megaloblastică (de asemenea independentă de B12 sau acid folic)
- sideroblaști nucleari
- prezența unui nucleu neregulat în eritroblast, sau prezența de 2 nuclei în același eritroblast.

Grupul de cooperare FAB clasifică sindroamele mielodisplazice în 5 categorii:

- Anemia refractară

- Anemia refractară cu sideroblaști inelari (sideroblastică primară)
- Anemia refractară cu exces de blaști
- Leucemia cronică mielomonocitară
- Anemia refractară cu exces de blaști în transformare.

Tratamentul este inițiat doar la pacienții simptomatici și constă în:

- citotoxice: citosinarabinosin sau acid cis-retinoic
- terapie suportivă: transfuzii de trombocite, masă eritrocitară, tratament antibiotic.

CAPITOLUL X

Leucemii

Definiție: leucemiile sunt neoplazii ale organelor hematoformatoare în care un stimul oncogen induce transformarea malignă a celulelor precursorare hematopoietice.

Această celulă stem suferă o proliferare clonală excesivă, iar celulele leucemice care rezultă suferă un proces de blocare a maturăției cu trecere în circulație de celule tinere, care pot infiltra oricare țesut din organism.

În aproximativ 1/5 dintre cazurile de leucemie acută și leucemie mieloidă cronică, celula ce suferă transformarea neoplazică este celula sușă pluripotentă, ce poate genera toate liniile celulare, dar în alte forme de leucemie proliferarea interesează celule precursorare mai mature, ce se pot diferenția doar în una, două sau trei linii celulare.

În general celulele leucemice din leucemiile cronice își păstrează aspectul morfologic normal, în timp ce în leucemiile acute ele prezintă atipii, ceea ce le oferă un aspect malign.

Proliferarea celulei mieloide eliberează în circulație celule de tip granulocitar. Ea se numește leucemie mieloidă și poate avea două forme :

- acută, în care celulele neoplazice sunt precursori cu aspect malign (mieloblaști sau promielocite)
- cronică, în care celulele neoplazice au aspect matur, de granulocit.

Proliferarea celulei limfoide eliberează în circulație celule de tip limfoid și poate genera:

- leucemie acută limfoblastică, cu celule maligne formate din precursorii limfocitari
- leucemie limfatică cronică, cu celule limfocitare de aspect relativ normal.

Etiopatogenia leucemiilor

Este un proces elucidat doar parțial, ca în cazul tuturor afecțiunilor neoplazice, și depinde de interrelația dintre mai mulți factori:

- acțiunea unui stimul oncogen alterează materialul genetic al unei celule hematopoietice
- proliferarea necontrolată a acestei celule hematoformatoare duce la apariția și proliferarea anarhică a unei clone de celule neoplazice
- deprimarea și înlocuirea țesutului hematopoietic normal.

Stimulul oncogen este un factor de mediu cu rol mutagen, de natură:

- fizică – iradierea accidentală, profesională sau terapeutică
- chimică – substanțe industriale (benzen, pesticide, petrol și produse petrolifere, coloranți sintetici) sau medicamentoase (cloramfenicol, arsenic, antiinflamatorii nesteroidiene, dar mai ales citostatice: clorambucil, ciclofosfamidă, procarbazină, melphalan, Thio-Tepa)
- biologică – retrovirusuri, adenovirusuri; HTLV 1 este singurul virus pentru care s-a demonstrat cu certitudine implicarea în leucemogeneza umană.

Factorii genetici sunt implicați cu un coeficient de probabilitate, membrii familiei trăiesc în aceleași condiții și au aceleași obiceiuri- inclusiv alimentare, care pot explica de multe ori frecvența mai ridicată a leucemiei în unele familii.

Pentru unele forme de leucemii există însă dovezi certe cu privire la rolul alterărilor genetice- de exemplu în leucemia granulocitară cronică, prezența cromozomului Philadelphia este determinată de o anomalie genetică structurală (translocția unei gene de pe cromozomul 22 pe cromozomul 9).

În patogeneza leucemiilor se produce deci următoarea secvență:

- inițierea producerii de celule neoplazice a unei oncogene (care este o genă modificată, ce sintetizează o proteină cu rol malignizant); efectul oncogenei este dominant, astfel încât în prezența genelor normale de o parte și de alta a oncogenei, se exercită doar efectul oncogenei
- pierderea antioncogenelor (ale căror proteine au rol de inhibare a dezvoltării neoplaziilor), ce oferă celulei un potențial de proliferare, sau blochează diferențierea ei normală și deci moartea celulei
- incapacitatea de identificare și eliminare a clonelor patologice
- producerea de către celula leucemică a unor factori hematopoietici de creștere: factori stimulatori ai coloniilor de granulocite și macrofage (GM-CSF), interleukina 1 și 6 (IL-1 și IL-6), factorul alfa de necroză tumorală (TNF-alfa).

În funcție de gradul de maturare și de viteza de multiplicare a celulelor maligne, boala va evolua ca o leucemie acută (cu evoluție posibilă de săptămâni sau luni), sau ca o leucemie cronică (cu o supraviețuire mai lungă).

Aspectul clinic al oricărei forme de leucemie depinde de:

1. Infiltrarea leucemică a altor țesuturi și organe- cu semne de invazie tumorală.

2. Intensificare a metabolismului bazal, însoțită de scădere ponderală și transpirații profuze, în caz de turnover mare al masei de celule maligne

3. Infiltrarea măduvei osoase și înlocuirea ei cu celule leucemice, ceea ce induce sindroame clinice determinate de scăderea numărului normal de celule sau de alterările calitative ale tuturor seriilor celulare: seria roșie (anemie), seria albă (infecții), seria plachetară (hemoragii).

a) *Sindromul anemic* se manifestă prin oboseală fizică, astenie psihică, amețeli, cefalee, dispnee, tahicardie, palpitații, paloare

b) *Sindromul infecțios*: de obicei infecții severe bacteriene, însoțite de ulceratii necrotice bucale, amigdalitene.

Predomină infecțiile cu:

- gramnegativi (E.Coli, Klebsiella, Pseudomonas), manifestate deseori ca septicemii cu punct de plecare în sfera digestivă
- grampozitivi- stafilococ auriu, mai rar cu stafilococ alb-secundar implantării de catetere
- germeni oportuniști (infecții favorizate și de tratamentul cu citostatice, ce accentuează imunodepresia): Candida, Aspergillus, Pneumocystis carinii
- virusuri : herpes simplex, herpes zoster.

c) *Sindromul hemoragipar*: purpură, epistaxis, gingivoragii, bule hemoragice în cavitatea bucală, hematoame după traumatisme minore, hematurie, hemoragie digestivă, mai rar hemoragii la nivel intraocular, otic, sau intracerebral.

Clasificare

Clasificarea clasică a leucemiilor se făcea pe baza descrierii morfologice a tipului celular prezent în mod predominant în măduva osoasă și a corelației cu echivalentul său normal din sistemul hematopoietic.

În anul 1976 a fost relizată clasificarea FAB (de către un grup de specialiști franco-americano-britanic), care se bazează pe fenotipul celular- aspectul microscopic al celulelor medulare și periferice, completat cu tehnici de citochimie.

Sistemul este relativ simplu și reproductibil, fiind mult utilizat, mai ales după îmbunătățirile aduse în 1985.

Pentru afirmarea cu certitudine a leucemiei acute este necesară evidențierea unui procent de celule blastice de peste 30% din totalul celulelor nucleate medulare.

Leucemia acută limfoblastică

Definiție: leucemia acută limfoblastică reprezintă o proliferare de tip neoplazic a unei clone celulare derivate din precursorii blastici limfocitari.

Este o afecțiune care se manifestă cel mai frecvent la copii, cu incidența maximă între 3-7 ani și rareori după vârsta de 50 de ani (reprezintă 30% dintre cancerale copilului și 80% din leucemiile acute).

Diagnostic clinic

Debutul este insidios, progresiv, dar deseori brusc, chiar prin complicații ce preced momentul diagnosticului.

Modificările clinice sunt asemănătoare la tineri și la adulți, și anume:

1. Semne și simptome generale: febră, transpirații profuze, inapetență, scădere ponderală, alterarea stării generale
2. Semne și simptome ale insuficienței medulare:
 - un important sindrom anemic, cu astenie marcată, paloare
 - sindrom hemoragic cu peteșii, echimoze, epistaxis sever, hemoragie digestivă până la șoc hemoragic
 - infecții bacteriene rezistente la tratament: otite, faringite, amigdalite purulente, uneori cu aspect necrotic, pneumonii
3. Semne și simptome determinate de proliferarea leucemică:
 - dureri osoase spontane sau la compresii, artralгии
 - dureri abdominale, hepatomegalie, tumori mediastinale
 - rareori cefalee și vărsături datorită meningitei leucemice
 - alte semne secundare infiltrației tegumentare, pulmonare, cerebrale, gonadice
 - caracteristic: adenopatii superficiale și profunde nedureroase (ce pot determina fenomene compresive de vecinătate- de ex. sindrom de venă cavă superioară), splenomegalie.

Diagnostic paraclinic:**În sângele periferic:****1. Hemoleucograma evidențiază:**

- hiperleucocitoză (la adulți)
- deseori valori mici sau scăzute ale globulelor albe la copii și foarte rar la adulți (forme hipo sau aleucemice)
- în formula leucocitară domină aspectul de *limfoblaști*, al căror aspect morfologic permite clasificarea bolii în 3 tipuri conform sistemului FAB (French-American-British) : L1, L2, L3; prezența celulelor blastice și a celor mature fără elemente intermediare realizează aspectul de "*hiatus leucemic*"
- *anemie*- deseori severă la copii și cu număr mic de reticulocite
- *trombocitopenie* obișnuit între 50-100.000/mm³
- *granulocitopenie*.

2. Alte date:

- cresc LDH, vitaminemia B12, transcobalamina
- alterarea funcției renale prin complicațiile bolii sau ale tratamentului (creșterea ureii, creatininei, acidului uric)
- hiperfosforemie și hipocalcemie în distrucții celulare crescute)

Aspectul măduvei osoase:

- hipercelularitate prin infiltrație cu limfoblaști (minim 30%).
- hipoplazia celorlalte serii.

Uneori puncția sternală poate fi albă, în cazul prezenței necrozei medulare.

Examenul citochimic se realizează pe frotiul de sânge periferic, sau pe amprenta de măduvă osoasă, și oferă următoarea caracterizare pentru celula limfoblastică

- mieloperoxidaze negative
- colorația PAS intens pozitivă, cu agregate citoplasmatice numeroase

- colorație Sudan negativă
- colorație negativă pentru esteraze
- colorația pentru fosfataza acidă este pozitivă într-un mic procent pentru limfoblaștii tip T
- reacția TDT (terminal deoxinucleotid-transferaza) pozitivă.

Diagnostic imunologic

Proliferarea limfocitară în leucemia acută limfoblastică poate fi cu celule de tip:

- limfoblaști de tip B foarte puțin diferențiați (celula timpurie pre B, celula pre B și limfoblastul B)
- limfoblaști de tip T
- limfoblaști nuli (nu conțin antigene nici de clasa A, nici de clasa B).

Există variații legate de vârstă în ceea ce privește aspectul obținut prin imunofenotipare.

Examenul LCR arată, în caz de infiltrație cerebro-meningee:

- prezența de limfoblaști
- creștere a valorilor beta2-microglobulinei.

Diagnosticul morfologic, conform clasificării FAB

L1 – proliferare de celule mici, cu citoplasma redusă și aspect uniform, raport nucleu-citoplasmatic crescut

- este forma cea mai frecventă la copii
- prezintă markeri limfocitari de tip B
- are prognosticul cel mai bun

L2 – proliferare de celule mari, pleiomorfică, cu citoplasma abundentă

- forma cea mai frecventă la adulți
- prezintă markeri limfocitari de tip T
- are prognostic mai rezervat

L3 – proliferare de celule mari, cu citoplasma bazofilă, moderat abundentă și numeroase vacuole (celule asemănătoare cu cele descrise în limfomul Burkitt)

- forma cea mai rară, cu prognostic foarte sever.

Diagnostic citogenetic

În leucemiile acute limfoblastice s-au descris:

- hiperploidie 50, observată mai ales în forma cu celule timpurii pre B
- pseudoploidie cu translocăție t (8:14), t (2:8), t (8:22), mai ales în cazul proliferării de celule B sau T.

Diagnostic de formă

Întrucât leucemia acută limfoblastică nu este atât de bine definită din punct de vedere al diagnosticului, prognosticului și tratamentului ca leucemia acută mieloblastică, se realizează o clasificare pornind de la markerii de membrană limfocitară:

1. Forma comună (70% din cazuri):
 - celule cu antigene specifice (de tip Greaves) diferite de markerii limfocitari de tip B sau T
 - are prognostic bun, permițând remisiuni terapeutice de lungă durată.
2. Forma cu celule T (20% din cazuri):
 - are prognostic rezervat (recăderi frecvente, cu invadarea mediastinului și a sistemului nervos central)
3. Forma cu celule B (2-5% din cazuri)
 - corespunde tipului L3
 - prognostic rezervat, determinat de o sensibilitate terapeutică redusă.
4. Forme neclasificate (10% din cazuri).

Diagnostic diferențial

1. Alte leucemii cu celule blastice, greu de identificat morfologic.

Diferențierea dintre limfoblastul și mieloblastul leucemic se realizează pe baza următoarelor criterii (tabel nr.10):

- Limfom non-hodgkinian stadiul IV
- Anemia aplastică; de menționat că anemia aplastică poate fi și o formă foarte rară de debut a leucemiei acute limfoblastice
- Sindromul limfoproliferativ acut din viroze

Tabel nr.10

	Limfoblast	Mieloblast
Nucleoli	Puțini	Numeroși
Citoplasma	Volum mic	Volum mediu
Corpi Auer	Absenți	Prezenți uneori
Colorație Sudan	Negativă	Pozitivă
Reacția PAS	Intens pozitivă	Negativă
Teste oxido-peroxidazice	Negative	Pozitive
Reacție cu esteraze	Negativă	Frecvent pozitivă
Reacția TDT	Pozitivă	Frecvent negativă
Markeri imuni	Markeri pentru: Limfocitul T (CD2, CD3) Limfocitul B (CD10, 19, 20)	Markeri pentru linia mieloidă (CD13, CD15, CD 33, HLA-DR)

1. Alte afecțiuni însoțite de adenopatie și febră: tuberculoză (forma spleno-ganglionară), bruceloză, endocardita infecțioasă, sarcom leucemizant.

2. Alte cauze de pancitopenie.

Prognosticul bolii este ameliorat de tratament, leucemia acută limfoblastică fiind prima afecțiune malignă care a răspuns parțial la administrare de citostatice, permițând creșterea supraviețuirii de la 5 luni la peste 5 ani.

Prognosticul rămâne rezervat sau sever în următoarele situații:

- vârsta < 1 an sau > 10 ani
- infiltrarea "sanctuarelor" pentru limfoblaști: sistem nervos central, gonade,
- afectare mediastinală
- valorile leucocitozei la debutul bolii > 35.000/mm³
- fosfataza alcalină leucocitară mult crescută
- prezența anomaliilor cromozomiale: cromozomul Phi t (9:22), t (4:11), t (1:19), t (8:14)
- L2 și L3 au prognostic rezervat, în special la copii.

Tratamentul- va fi tratat împreună cu cel al leucemiei acute mieloblastice, cu care are multe elemente comune.

Leucemia acută mieloblastică

Definiție: leucemia acută mieloblastică reprezintă o proliferare de tip neoplazic a unei clone celulare derivate din precursorii blastici ai seriei mieloide.

Are o incidență medie de 2-3 cazuri la 100.000 locuitori și debutul cel mai frecvent la adultul tânăr.

Diagnostic clinic

Elementele clinice de boală sunt nespecifice, încadrându-se în tabloul (descriș) al leucemiilor.

Există un număr mic de cazuri ce sunt asimptomatice multă vreme și sunt diagnosticate întâmplător, printr-o hemogramă de rutină.

Cel mai frecvent debutul este insidios, prin astenie, scădere ponderală, febră, ușoare sângerări cutaneo-mucoase. Există și posibilitatea debutului acut, agresiv, prin: febră, complicații infecțioase și hemoragice severe.

În perioada de stare sunt prezente toate semnele clinice induse de pancitopenie (anemie, sindrom infecțios și hemoragic) și de asemenea secundare hiperactivității metabolice (transpirații, scădere ponderală).

Deseori se produc infecții ulceronecrotice grave ale amigdalelor, mucoaselor bucală și palatină.

Sunt de asemenea posibile:

- febră (chiar în absența infecției)
- dureri osoase intense, produse de sindromul tumoral (infiltrația osoasă cu masa neoplazică); durere la percuția sternului, tibiilor, sau compresia arcurilor costale.
- hipertrofia gingivală dureroasă (în special în formele M4 și M5)

- hematodermia, sau leucemia cutis- exprimată prin infiltrate (noduli subcutanați), de culoare violaceu-închis - semn specific pentru leucemia acută monocitară
- tumorete produse de infiltrația neoplazică, sub formă de "cloroame" (au culoare verde după colorația pe secțiune, datorită peroxidazelor) la nivel orbital, în sinusurile paranazale, cerebral, osos, mamar, cutanat și subcutanat, mai rar digestiv, genitourinar, mediastinal, peuroplumonar.

Un element diagnostic semnificativ este absența adenosplenomegaliei, sau exprimarea sa minimă, spre deosebire de leucemia acută limfoblastică.

Diagnostic paraclinic

În sângele periferic:

1. Hemoleucograma:

- hiperleucocitoză variabilă (în medie 60.000-100.000/mm³)
- în 1/3 cazuri număr normal de leucocite (tablou aleucemic) sau chiar leucopenie (tablou subleucemic)
- în formula leucocitară: mieloblaști atipici (paramieloblaști), sau promielocite (paramieloblaști promielocitari)
- ambele aceste tipuri de celule atipice prezintă incluziuni roșii-violete, sub formă de bastonașe (bastonașe sau corpi Auer)
- în leucemia acută promielocitară, în interiorul celulelor leucemice se găsesc de asemenea numeroase granulații azurofile, dispuse în plaje circumscrise
- un element caracteristic este maturarea absentă (sau defectuoasă a celulelor foarte tinere, care se distrug ușor), ceea ce duce la lipsa formelor de trecere (promielocite, mielocite, metamielocite) între celulele tinere (mieloblaști) și granulocitele adulte; acesta poartă numele de "hiatus leucemic", ce permite o diferențiere netă de leucemia mieloidă cronică

- aspectul mieloblaștilor pe frotiul periferic permite clasificarea morfologică a leucemiilor acute mieloblastice după modelul FAB
- tot pe frotiul periferic se poate întâlni aspectul de neutrofile hipogranulare
- anemie de obicei severă ($1-2 \text{ mil/mm}^3$); în rare cazuri de leucemie acută promielocitară se constată aspect de anemie hemolitică microangiopatică
- trombocitopenie severă ($<20.000/\text{mm}^3$, uneori $<10.000/\text{mm}^3$).

2. Alte explorări:

- creșterea lizozimului sanguin și medular
- alterarea ionogramei, creșterea ureii, creatininei, uricemiei
- aspect de coagulare intravasculară diseminată- constantă în forma M3 și frecventă în forma M5.

Aspectul măduvei osoase:

- măduvă hipercelulară, prin proliferarea celulelor blastice anormale $>30\%$ conform criteriilor FAB; rareori, aspect hipocelular, în special la vârstnici
- diminuare a seriilor normale prin înlocuirea lor cu celule neoplazice.

Diagnostic citochimic

Arată prezența următorilor markeri specifici pentru mieloblaștii atipici:

- reacția pentru peroxidaze este pozitivă în toate tipurile de leucemie acută mieloblastică, cu excepția leucemiei acute cu megacarioblaști (M7)
- colorație Sudan pozitivă pentru tipurile M1, M2 și M3
- reacția esterazei nespecifice pozitive pentru tipurile M4 și M5
- colorație PAS pozitivă pentru tipul M6.

Diagnostic imunologic:

Evidențiază prezența de antigene mieleide în celule mieleide și prezența de antigene monocitare în celule monocitare .

Diagnostic citogenetic

- anomalia cea mai caracteristică este prezența translocăției cromozomiale t (15;17) în leucemia acută promielocitară
- prezența în $\frac{1}{4}$ din cazuri a unei aneuploidii sau pseudodiploidii
- prezente în număr mare: trisomia 8, monosomia 5, monosomia 7, translocăția cromozomială t (8;21)(q22,q22), t(15;17)(q22;q12.21), t(9;22)(q34;q24).

Diagnosticul morfologic, conform clasificării FAB

M0- Leucemie acută cu mieloblaști

M1- Leucemie mieloblastică cu maturare minimă

- predomină mieloblaști , cei mai mulți fiind imaturi sau foarte puțin maturi
- promielocite <3%
- M2- Leucemie mieloblastică cu maturare
- predomină mieloblaștii
- unele celule se pot matura până la stadiul de promielocit
- mieloblaști + promielocite >3%

M3- Leucemie acută promielocitară

- predomină promielocite cu granații intracitoplasmatic
- promielocite >30%
- evoluție cu hemoragii grave prin coagulare intravasculară diseminată (CID se instalează prin distrugerea spontană sau după inițierea tratamentului, a granațiilor intracitoplasmatic ce conțin enzime); aspectul periferic poate fi de pancitopenie

M4- Leucemie mielo-monocitară

- prezența unei maturări a seriei granulocitare și monocitare
- >20% mieloblaști + promielocite
- >20% promonocite + monocite

M5- Leucemie acută monoblastică

- predomină monoblaști și promonocite

- >3% promonocite + monocite
- formele M4 și M5 se asociază cu infiltrate neoplazice la nivel tisular

M6- Eritroleucemie tip Di Guglielmo

- > 30% eritroblaști cu anomalii morfologice + mieloblaști

M7- Leucemie acută megacariocitară

- predomină megakarioblaști și micromegakariocite
- se poate asocia cu mielofibroza acută.

Diagnostic diferențial

1. Aplazia medulară

- ambele pot avea tablou periferic de pancitopenie
- în forme subleucemice sau aleucemice, sau în care mieloblaștii se găsesc doar intramedular și sunt absenți în periferie, pentru elucidarea diagnosticului este obligatorie puncția sternală.

2. Metastazele osoase cu punct de plecare de la un carcinom prostatic, mamar, sau pulmonar

- ambele pot prezenta manifestări clinice de pancitopenie, precum și de afectare osoasă
- puncția medulară tranșează de asemenea diagnosticul.

3. Leucemia mieloidă cronică în stadiu de transformare blastică

- ambele prezintă aceleași manifestări clinice, dar splenomegalia importantă este semnul cardinal de leucemie granulocitară cronică
- în forma cronică : tablou hematologic cu bazofilie, fosfataza alcalină leucocitară scăzută

4. Reacția leucemoidă

- apare ca o reacție de apărare, reversibilă, în context etiologic sugestiv
- număr de leucocite <20.000-30.000/mm³
- celule tinere (dar nu blastice) normale, fără atipii.

Prognostic

Evoluția este în general severă, cu deces în câteva luni. Sub terapii citostatice moderne sunt posibile remisiuni de lungă durată (de ordinul anilor).

Elemente de prognostic sever:

- vârsta peste 45 ani și sub 2 ani
- prezența de infiltrații neoplazice sub forma de "cloroame"
- interesarea meningiană, prezența sindromului tumoral la diagnostic
- hiperleucocitoza $> 100.000/\text{mm}^3$
- valori mari ale LDH
- valori crescute ale lizozimului din tipul M4, M5
- unele modificări citogenetice t (9;22)
- tipurile M4, M5, M7.

Tratamentul leucemiilor acute

I. Tratamentul suportiv

Permite reducerea numărului de decese prin complicațiile sindroamelor clinice induse de pancitopenie: sindromul anemic, infecțios și hemoragic.

1. **Combaterea sindromului de hipervâscozitate** (indus de numărul mare de leucocite, cu risc de tromboză cerebrală la valori $> 150.000/\text{mm}^3$)

- a) Leucafereza
- b) Hiperhidratare (controlată), asociată cu administrare de alcaline
- c) Administrarea de Hidroxiuree în doze mici

2. Combaterea infecțiilor

- a) Izolare a bolnavilor
- b) Pentru infecții bacteriene: asociere de antibiotice cu spectru larg- peniciline + aminoglicozide pentru infecții de gravitate medie, păstrând cefalosporinele de generația a III-a pentru infecții severe, rezistente

- c) Pentru infecții cu oportuniști (favorizate de leucopenie și de imunodepresia provocată de citostatice)
 - infecții cu pneumocistis carinii- Biseptol 8-12 tb/zi
 - infecții cu candida albicans- Diflucan, Nizoral, Nistatin, Ketoconazol
 - infecții cu aspergillus- Amfotericin.
- d) Pentru infecții virale (herpes simplex) ce se pot suprainfecta, sau complica cu meningită herpetică: igienă locală riguroasă, Acyclovir iv 250 mg la 8 ore, 10-14 zile
- e) Pentru enterocolita necrozantă, ce apare în special la pacienți tratați cu Doxorubicin, Daunorubicin, Citosin-Arabinosid, Methotrexat: alimentație parenterală, antibiotice antifungice
- f) Pentru profilaxia flebitei post-cateter se vor folosi catetere Hickman
- g) Masă leucocitară se indică în caz de leucopenie $< 500/\text{mm}^3$.

3. *Tratamentul anemiei*

- Se indică în caz de anemie cu $\text{Hb} < 7-8 \text{ g\%}$: transfuzii cu masă eritrocitară sau cu masă eritrocitară săracă în leucocite

4. *Profilaxia și tratamentul sindromului hemoragic*

- a) În caz de trombocitopenie severă ($< 20.000/\text{mm}^3$, sau chiar $< 30.000/\text{mm}^3$ la pacienții febrili) se indică
 - corecție prin concentrat plachetar sau
 - transfuzii cu sânge proaspăt, ce are și rol hemostatic, mai ales în hemoragii severe (gravitate maximă în caz de hemoragie cerebrală)
- b) Pentru coagularea diseminată intravasculară din leucemia promielocitară se indică
 - plasmă proaspătă congelată, cu unități de masă trombocitară

- Heparină în doze standard (50 mg la 6 ore), sau în doze mai mici

5. *Corectarea echilibrului hidroelectrolitic și acidobazic*

Reechilibrare în funcție de valorile ionogramei, rezervei alcaline.

6. *Profilaxia diatezei urice* indusă de distrucția masivă celulară sub citostatice; urmărește menținerea unei uricemii $< 6 \text{ mg\%}$

a) Uricozurice: Allopurinol (Milurit) 600-800 mg/zi;

Dacă valoarea acidului uric este mare de la prima determinare, terapia începe înaintea aplicării citostaticelor și continuă pe toată perioada bolii (insuficiența renală cronică prin nefropatia urică fiind una dintre complicațiile grave ale bolii)

b) Hidratare, cu diureză de minim 2-2,5 l

c) Alcalinizarea urinei prin citrat de sodiu + bicarbonat de sodiu.

II. Tratamentul citostatic

Are drept scop obținere a remisiunii complete, caracterizată prin:

- normalizare clinică și a hemoleucogramei
- dispariția sau diminuarea numărului de blasti $< 5\%$ la nivel medular
- dispariția blastilor din LCR
- dispariția infiltratelor neoplazice în alte țesuturi.

Strategia terapeutică urmează modelul clasic din leucemiile acute:

1. Schema de inducere a remisiunii- prin 2-3 cure de atac, la intervale determinate de timpul de dublare a clonei neoplazice și de toleranța hematologică; terapia citostatică distruge celulele aflate în stadiul de diviziune și celulele leucemice, iar măduva va fi apoi repopulată cu celule dezvolte din celule stem normale, aflate de obicei în faza G0 și neafectate de citostatice

2. Schema de menținere și consolidare a remisiunii- prin încă trei cure (în medie) de același tip și aplicate la același interval

3. Profilaxia invadării sistemului nervos central

4. Schema de întreținere- cu același protocol ca la inducție sau cu alt protocol, la interval de peste o lună, timp de 2 ani

5. Intensificare a tratamentului în caz de recădere- scheme complexe, cu multipli agenți alkilanți.

Principiile administrării de citotoxice sunt:

- principiul polichimioterapiei (administrare de asocieri chimioterapice)
- principiul administrării secvențiale: eficiența maximă în cazul administrării discontinue de multiple citostatice, în ordinea în care ele induc blocarea unor trepte enzimatic succesive
- principiul sincronizării: citostaticele dependente de fază, de ex. Vincristina, induc acumularea de celule spre limita fazei unde medicamentul este activ; după încetarea acțiunii chimioterapicului, populația de celule începe să se dividă sincron timp de câteva cicluri celulare; eficiența medicamentelor ce acționează în etapa următoare este astfel mult mărită.

Tratamentul chimioterapic în leucemia acută limfoblastică

Se bazează pe sensibilitatea marcată a limfoblaștilor leucemici la prednison și la L-asparaginază (dar greu tolerată de adulți).

1. Cura de inducție a remisiunii- asociere triplă (standard) de corticoizi, vincristină și antraciclină, la care se pot asocia eventual și alte chimioterapice

a) Asocierea de prednison $40 \text{ mg/m}^2/\text{zi}$ + Vincristină $1,4 \text{ mg/m}^2/\text{săptămână}$, permite remisiune completă în 85% cazuri.

Dintre efecte toxice: leziuni ale SNC.

b) Pentru obținerea unei remisiuni de durată mai lungă se recurge la asocierea standard a primelor cu antraciclina (cea mai utilizată fiind Daunorubicina, 30-60 mg/m²/zi iv, 3 zile; are efecte secundare toxice hepatice și miocardice).

Protocoalele cele mai recente recurg de obicei la tripla asociere, plus:

- L-Asparaginaza 500 mg/m²/zi, 10 zile sau Etoposide, dacă de la debut este o formă severă.

Profilaxia recăderii (în caz de forme cu prognostic sever) sau a diseminării cerebro-meningee se realizează cu:

- Metotrexat 15 mg la 3 zile intratecal +/-
- Cobaltoterapie : iradierea axului cerebro-spinal cu 1800-2400 cGy.

Riscuri: leziuni vasculare, paralizii, arahnoidită.

2. *Cura de întreținere:*

- 6-Mercaptopurină 90 mg/m²/zi + Metotrexat 25 mg/m²/săptămână administrat oral + Prednison.

3. *Cura de reinducție a remisiunii, sau de intensificare*

- tripla asociere: Prednison + Vincristina + Daunorubicina (Doxorubicina)
- intratecal Metotrexat sau Citosin-Arabinosid și cobaltoterapie cu focalizare pe craniu (deoarece recăderile se produc de obicei la nivelul SNC)
- eventual Ciclofosfamidă, L-Asparaginază, Etoposide, Vepeside.

La adulți și bolnavii cu forma tip T, se obține remisiune completă în ~ 60% din cazuri. Perioada de remisie completă poate fi întreruptă de manifestări neurologice secundare administrărilor intrarahidiene și iradierii craniului, sau de dezvoltarea unei neoplazii secundare.

Tratamentul chimioterapic în leucemia acută mieloblastică

1. Cura de inducție a remisiunii recurge la:

- Antagoniști ai pirimidinelor: Citozin-Arabinosid
- Antagoniști ai purinelor: 6-Mercaptopurină, 6-Thioguanină
- Antracicline: Rubidomicină, Daunorubicină, Adriamicină, Epirubicină

Se folosește de regulă programul DAT: 3 cure, cu 14-21 zile pauză între ele (pentru refacere medulară) constând în: Daunorubicină 40 mg/m²/zi iv 3 zile + Arabinosid-C 200 mg/zi iv lent sau sc 7 zile + 6-Thioguanină 100 mg/m²/zi po 7 zile.

Se poate obține remisiune completă până la 30-90% din cazuri, după primul sau al doilea ciclu de tratament, cu durata de 6-15 luni; în 10% din cazuri remisiune de ~5 ani.

Derivații de antraciclină prezintă cardiotoxicitate, inducând insuficiență cardiacă ireversibilă, de aceea doza maximă admisă este de 500 mg/m² timp de 1 an.

În caz de lipsă de răspuns, se poate trece la alte combinații:

- Vincristină + Adriamicină + Arabinosid-C
- Vincristină + Metotrexat + Arabinosid-C.

Dacă în timpul curelor de inducție se produce pancitopenie, se poate interveni cu factori stimulatori, de creștere a hematopoiezei (Neupogen, Leucomax, Filgastrim) ce au rolul de a mobiliza celule blastice în ciclul celular, moment în care devin sensibile la tratament.

Ei se indică mai ales la vârstnici, cu iminență de hemoragii.

2. Cura de întreținere

După obținerea remisiunii:

a) Complete

- dacă numărul de blaști este < 10%, de regulă pacientului nu i se administrează nici un tratament, timp de 3 săptămâni, urmat de

- cure de 6-Thioguanină și Citozin-Arabinozidă timp de 2 ani, sau
- cure alternative de Citozin-Arabinozidă, Daunorubicină, 6-Thioguanină, Ciclofosamidă timp de 3 ani, sau cure de Citozin-Arabinozidă, 6-Thioguanină, Vincristină, Prednison, timp de 2 ani.

Menținerea remisiunii complete trebuie verificată periodic și prin metode de biologie celulară de tip PCR (Polmerase Chain Reaction).

b) Incomplete (cu blaști perferici sau medulari > 10%).

- 6-Mercaptopurină și/sau Metotrexat.

Cura de întreținere permite supraviețuiri de 30% la 5 ani.

4. Cura de intensificare

- doze mari de citosin-arabinosid 1-3 g/m²
- eventual în asociere cu Antracicline, L-Asparaginază, sau
- nou introduse: Amsacrine, Azacitidin, Rubidazona.

Afectarea meningo-cerebrală presupune Citosar intratecal 100 mg/zi 14 zile, 5 cure + Cobaltoterapie 1800- 2400 cGy.

Rezultatele tratamentului depind de: tipul morfologic, vârstă, anomaliile cromozomiale ce însoțesc boala. În majoritatea cazurilor, cu tot aportul citostaticelor moderne, recăderea survine după 3-4 ani și este rezistentă la orice tratament.

De menționat că după unii autori Verapamilul scade rezistența la droguri, permițând reducerea dozei de citostatic (mai ales a Doxorubicinei).

III. Transplantul medular

Se indică mai ales în:

- leucemia acută limfoblastică după obținere a unei remisiuni complete
- formele refractare de leucemie acută mieloblastică.

Se realizează prin:

1. Grefa medulară alogenică - (de la rude compatibile HLA) sau singenică (de la frate geamăn); acționează prin stimularea acțiunii limfocitelor natural killer sau a acțiunii

citolitice față de celulele neoplazice. Pentru evitarea reacției gazdă contra grefă se administrează ciclosporină.

2. Grefa medulară autologă (cu măduvă de la pacient, recoltată după prima remisiune și purtată de celule neoplazice prin citostatice și anticorpi monoclonali).

3. Grefa de sânge prelevat din cordonul ombilical. Are avantajul bogăției de celule sușă hematopoietice, cu mare capacitate de reproducere.

IV. Modulatori biologici indicați, dar fără rezultate foarte bune până în prezent: Interleukina-2 la pacienți în faza de remisiune, Imunoterapia cu *Corynebacterium parvum* sau bacilul Calmette-Guerin, Interferon.

Particularități ale leucemiilor acute la vârstnici

Prezintă deseori o perioadă inițială preleucemică, în care numărul de blaști în periferie și intramedular este mic.

În general la vârstnici se descriu forme de boală cu răspuns modest la tratament.

Pentru stabilirea unei scheme terapeutice trebuie luate în considerare și celelalte boli asociate: diabet zaharat, hipertensiune arterială, ischemie miocardică, insuficiență cardiacă.

De obicei se administrează citozin-arabinozid în doze mici: 10 mg/m² subcutanat, 5-7 zile, sau 50 mg iv la 12 ore.

În lipsa afectării cardiace majore, se poate recurge și la antracicline.

De obicei se folosesc scheme simple, cu un singur citostatic, excepțional cu două (pentru evitarea reacțiilor adverse).

În 40% din cazuri se obțin remisiuni cu durată de 12 luni.

După unii autori, în funcție de particularitățile și comorbiditățile cazului, singura terapie indicată la vârstnici ar fi cea suportivă.

Leucemia limfatică cronică

Definiție: leucemia limfatică cronică este acea formă de leucemie în care stimulul oncogen induce proliferarea clonală de limfocite, care sunt relativ normale din punct de vedere morfologic, dar incompetente din punct de vedere imunologic.

Ea este cea mai frecventă formă de leucemie a adultului, ce apare cu incidența maximă la vârste > 50 ani, afectează cu precădere sexul masculin și poate prezenta agregare familială.

În marea majoritate (95%) din cazuri limfocitele cu proliferare neoplazică sunt de tip B, iar în 5% din cazuri sunt limfocite T.

Limfocitele B leucemice au unele caractere imunofenotipice particulare:

- antigene de tip B: CD19, CD20, CD24
- absența receptorilor pentru antigene de suprafață
- receptori de suprafață pentru hematii de șoarece cu formare de rozete.

Limfocitele modificate din leucemia limfatică cronică nu răspund adecvat la stimulul antigenic, deci nu pot trece prin succesiunea imunologică normală: limfocit- limfoblast- imunoblast-plasmocit (care este celula efectoră, secretantă de anticorpi).

Manifestările clinice ale bolii sunt determinate de :

- pierderea mecanismului normal de evoluție a limfocitelor, deci a "morții celulare programate" (apoptozei), ceea ce duce la acumularea lor excesivă, având expresie în sângele periferic și în țesuturile infiltrate (inclusiv măduva osoasă)
- alterarea imunității umorale (prin scăderea capacității organismului de a produce anticorpi)
- alterarea imunității celulare- la care contribuie creșterea populației de limfocite T supresor și scăderea limfocitelor T helper; la aceasta se adaugă dezvoltarea

de fenomene autoimune în prezența populației de limfocite cu antigene de tip CD5.

Diagnostic clinic

În aproximativ 25% din cazuri sunt prezente forme benigne, asimptomatice, în care diagnosticul inițial este stabilit de o hemogramă efectuată de rutină.

În forma obișnuită de boală se constată :

- astenie fizică și psihică, inapetență, scădere ponderală, febră, transpirații
- adenopatie generalizată, simetrică, cu ganglioni având în medie diametrul de 1-2 cm, indolori, elastici, mobili
- splenomegalie de dimensiuni medii (mai mici decât în leucemia mieloidă cronică), ce apare tardiv
- hepatomegalie moderată în ½ din cazuri
- hipertrofie amigdaliană ¾ din cazuri
- sindrom Mickulicz: infiltrarea amigdalelor, glandelor lacrimale și salivare - ce determină lăcrimare, uscăciunea gurii, tulburări de auz și vedere
- manifestări cutanate: infiltrații leucemice sub formă de papule brune, dure, sensibile (leucemide), sau ca expresii ale fenomenelor imune : purpură, prurit, rash
- adenopatii mediastinale și abdominale (mezenterice cel mai frecvent), de obicei nedureroase și necompresive
- sindrom infecțios indus de deficitul imunității umorale (infecții bacteriene) și de cel al imunității mediate celular (infecții cu Mycobacterium tuberculosis, fungi și virusuri).

În special la tineri se pot întâlni forme cu agresivitate mărită, însoțite de adenopatii de tip tumoral și cu evoluție accelerată.

Prezența fenomenelor autoimune asociate se exprimă prin vasculite, sindrom Sjogren și infecții grave.

Diagnostic paraclinic

1. *În sângele periferic* se constată:

- leucocitoză cu valori mari (în medie 100.000-300.000/mm³, cu formula leucocitară cu aspect monoton,

în care predomină (>90%) limfocite cu aspect normal, mici, mature; sunt posibili rari limfoblaști (2-5%)

- uneori valorile inițiale ale limfocitelor nu sunt mult crescute (doar 10.000-15.000 /mm³), dar pentru diagnostic pledează demonstrarea proliferării monoclonale limfocitare (cù Ig de suprafață cu un singur tip de lanțuri ușoare: fie lambda, fie kappa)
- aspectul de umbre celulare Gumprecht ("umbre nucleare"), care rezultă din distrugerea limfocitelor maligne în timpul preparării frotiurilor, datorită unei fragilități mecanice crescute
- anemie hemolitică autoimună- în formele cu asociere de fenomene autoimune
- trombocitopenie ce poate surveni precoce (ca fenomen autoimun), sau tardiv (prin infiltrarea măduvei osoase)
- anemie normocromă, normocitară; trombocitopenie și neutropenie secundare infiltrației medulare- de obicei în stadiile tardive ale bolii
- creștere a gamaglobulinelor
- în ½ cazuri modificarea imunogramei, cu scădere a IgG, IgA, IgM
- hiperuricemie (prin turnover rapid al masei de celule tumorale)

2. Aspectul măduvei osoase:

- infiltrare limfocitară masivă (>30%), în special cu limfocite mici; diminuare corespunzătoare a țesutului mieloid.

Puncția osoasă este rareori necesară diagnosticului, având în vedere frotiul sanguin caracteristic, dar permite indicii cu privire la evoluție: forma nodulară având un prognostic mai bun față de infiltrația intrestitială difuză.

3. *Imunofenotiparea* permite stabilirea caracterelor antigenice și caracterul monoclonal al proliferării.

4. *Examenul citogenetic* permite evidențierea unor anomalii cromosomiale, dar care nu sunt patognomonice.

Evoluție

Forma comună de leucemie limfatică cronică este cea mai bine tolerată formă de leucemie, având evoluția cea mai lentă (posibilă până la 20 de ani și peste).

Întrucât evoluția depinde de stadiul bolii, au existat numeroase clasificări stadiale, una dintre cele mai operative din punct de vedere practic fiind clasificarea propusă de Rai în 1975 (tabel nr.11):

Clasificarea stadială Rai

Tabel nr. 11

Stadiul	Limfo- citoza (în sânge sau măduvă)	Adeno- patie	Hepato- megalie sau spleno- megalie	Anemie	Trombo- penie	Supravie- țuire (în ani)
0	*	-	-	-	-	10-20
I	+	*	-	-	-	8
II	+	+/-	*	-	-	6
III	+	+/-	+/-	*	-	1-2
IV	+	+/-	+/-	+/-	*	1-2

* reprezintă semnul caracteristic al bolii pentru un anumit stadiu de evoluție

Observăm scăderea progresivă a duratei de supraviețuire odată cu trecerea la un stadiu superior de boală.

În stadiul 0 există o lungă perioadă de supraviețuire, iar în unele cazuri durata supraviețuirii este chiar mai mare de 20 ani. Stadiul I are caracteristică apariția adenopatiei, iar stadiul II a splenomegaliei și/sau a hepatomegaliei; având în vedere gravitatea elementelor clinice sau hematologice ce apar din acest stadiu, asocierea adenopatiei nu mai este esențială pentru judecarea prognosticului. În stadiul III este caracteristică instalarea anemiei, iar în stadiul IV a trombocitopeniei, stadii în care supraviețuirea este foarte mică.

Factorii de prognostic rezervat sunt:

- stadiul avansat al bolii

- infiltrarea medulară interstițială sau difuză
- rată mare de înmulțire a numărului de limfocite (timp de dublare < 12 luni)
- apariția complicațiilor severe
- forma de leucemie cu prolimfocite și cea cu limfocite T.

Diagnostic diferențial

1. Diagnosticul diferențial al limfadenopatiilor generalizate

a) Boala Hodgkin

- macropoliadenopatie febrilă, inițial localizată, apoi generalizată, asimetrică
- ganglioni nedureroși, neaderenți, fără tendință la ulcerare, dar cu tendință la aglutinare, de consistență cartilaginoasă
- afectare mediastinală precoce
- deseori splenomegalie
- aspect caracteristic la biopsie ganglionară: granulom hodgekinian cu prezența celulei Sternberg-Reed.

b) Limfoame maligne non-Hodgkiniene

- adenopatii febrile, de obicei monstruoase, inițial localizate, apoi generalizate
- ganglioni duri, dureroși, aderenți între ei și de planurile vecine, ce pot determina sindroame de compresiune
- aspect caracteristic al biopsiei ganglionare: proliferare de celule limfoide cu aspect atipic.

c) Limfom splenic cu limfocite viloase

- splenomegalie importantă
- prezența de limfocite cu expansiuni citoplasmatiche
- limfocitoza periferică modestă sau absentă, dar care poate evolua spre leucemizare.

d) Leucemia cu celule "păroase" (tricholeucocite)

- este o formă de leucemie cronică caracterizată prin splenomegalie, pancitopenie cu limfocitoză relativă
- aspectul în periferie de celule "păroase", cu prelungiri citoplasmatiche evidențiate la microscopul cu contrast de fază

- celulele sunt pozitive pentru fosfataza acidă tartrat-rezistentă (colorație citochimică a izoenzimei 5 a fosfatazei acide).
- e) Sarcoame leucemizate
 - febră, adenopatii asimetrice, dure
 - examen histopatologic: aspect celular malign.
- f) Sarcoidoza:
 - adenopatii localizate sau generalizate, nedureroase, neaderente, simetrice
 - atingere viscerală multiplă
 - test Kveim pozitiv
 - biopsie ganglionară: granulom sarcoid
- g) Boala Waldenstrom
 - adenopatie generalizată (în 10-20% cazuri), febrilă
 - sindrom hemoragic de tip vascular disglobulinemic, cu purpură cutanată mai ales la nivelul membrelor inferioare și artralgiei, posibil sindrom Raynaud
 - fenomene asociate neurologice
 - leucemizează rar; aspectul celulelor de limfoplasmocite în ganglioni, splină, măduva osoasă
 - VSH > 100mm/h
 - hipergamaglobulinemie prin creșterea IgM
 - crioglobulinemie
- h) Tuberculoza ganglionară
 - de obicei sediu laterocervical, rar generalizate
 - ganglioni nedureroși, neaderenți
 - clasic- fistulizează, astăzi rarisim (prin tratament)
- i) Mononucleoza infecțioasă
 - survine de obicei la tineri
 - febră, angină cu disfație, catar respirator
 - adenosplenomegalie
 - hiperleucocitoză $10.000-20.000/\text{mm}^3$; rareori $30.000-80.000/\text{mm}^3$
 - caracteristic: limfocitoză cu imunoblaști atipici (celule mari, cu nucleu polilobat și nucleoli mari, albaștri)

- reacția Paul-Bunnell-Hăngănuțiu pozitivă (evidențiază anticorpii heterofili ce induc aglutinarea hematiilor la berbec)
- identificarea virusului Epstein-Barr inițial în exsudatul faringian, sau în culturi de limfocite.

j) Adenite alergice

- alte manifestări alergice asociate
- pot prezenta uneori adenopatie generalizată, sensibilă
- confuzii la aspect bioptic, prin caracterul foarte tânăr al celulelor reactive.

k) Colagenoze

- adenopatii discrete sau moderate, nedureroase, generalizate
- de obicei asociere cu splenomegalie și cu alte afectări viscerale.

l) Toxoplasmoză

- adenopatie cu ganglioni mici, evoluție cronică la copii și adolescenți
- evidențiere prin imunfluorescență a anticorpilor specifici
- identificarea parazitului în puncția ganglionară.

2. *Diagnosticul hiperleucocitozei cu limfocitoză*

a) Limfocitoza infecțioasă benignă cronică (boala Carl-Smith)

- prezintă rar adenopatii generalizate
- hiperleucocitoză moderată, uneori până la 30.000-100.000/mm³, limfocitoză 50-90%
- reversibilă în 1-2 luni.

b) Limfocitoze reacționale infecțioase

- este răspunsul obișnuit al organismului la numeroase infecții virale, dar și la unele infecții bacteriene (tuse convulsivă, bruceloză)
- survin în contextul epidemiologic sau clinic caracteristic, mai ales la tineri
- sunt tranzitorii

Complicații

1. Sindromul infecțios- favorizat de neutropenie (iatrogenă sau prin invadare medulară leucemică) și de deficitul imunității umorale și celulare.

Sunt posibile infecții virale, bacteriene, fungice, uneori deosebit de severe (mai ales în formele agresive sau cu fenomene autoimune asociate).

2. Complicații autoimune prin autoanticorpii secretați de celulele leucemice: anemie hemolitică, trombocitopenie, neutropenie, anemie aplastică.

3. Aplazia medulară- prin înlocuire completă medulară cu masa leucemică, sau iatrogenă (indusă de citostatice).

4. Transformări :

a) Transformarea prolimfocitară- în care celulele clonate sunt de tip prolimfocitar, apare tardiv în evoluție, se manifestă prin amplificarea adenosplenomegaliei și agravarea citopeniilor și este rezistentă la tratament

b) Transformarea blastică (sindromul Richter) debutează odată cu mărirea tumorală într-un anumit organ; se manifestă prin adenopatii importante, uneori asimetrice; aspect periferic: limfocite mari, cu nucleoli bine vizibili; aspect asemănător cu leucemia acută limfoblastică.

c) Limfom de joasă malignitate- folicular, cu celule mici

d) Mielom multiplu

5. Dezvoltarea unui cancer solid secundar: carcinom (în special pulmonar), melanom, mielom solitar.

Tratament

Tratamentul inițial este de obicei simptomatic, urmărind ameliorarea stării generale a bolnavului.

În caz de toleranță clinică bună și aspect hematologic compensat (ca în stadiul 0), nu se indică nici o terapie.

I Chimioterapie

Se recomandă începerea tratamentului specific (citostatic) în caz de:

- sindrom de impregnație neoplazică: febră, transpirații profuze, scădere ponderală de minim 10%
- adenopatie, splenomegalie, sau hepatomegalie de dimensiuni mari, cu fenomene de compresiune
- hiperleucocitoză $> 250.000/\text{mm}^3$
- dublare accelerată a numărului de limfocite
- apariția anemiei și/sau a trombocitopeniei prin aplazie medulară sau de natură autoimună, rezistente la corticoterapie
- stadiile II-IV Rai
- evoluție bruscă a unor cazuri fără semne de agresivitate anterior.

1. Scopul chimioterapiei este *obținerea remisiunii complete*:

- normalizarea dimensiunilor ganglionilor, splinei și ficatului
- scădere a limfocitelor circulante $< 4000/\text{mm}^3$, creșterea neutrofilelor $> 1500/\text{mm}^3$, creșterea trombocitelor $> 100.000/\text{mm}^3$, timp de minim 2 luni
- diminuarea numărului de limfocite medulare $< 30\%$, la 2 luni de la normalizarea numărului periferic de limfocite.

În practică este însă posibilă:

2. Obținerea unui *răspuns parțial (remisiune incompletă)*:

- scădere la jumătate a adeno- sau splenomegaliei
- scădere a limfocitelor circulante cu peste 50%, creșterea neutrofilelor $> 1500/\text{mm}^3$ și dispariția anemiei
- trecere într-un stadiu mai mic de boală.

3. *Lipsa de răspuns* cu păstrare a unui caracter staționar al bolii

4. *Agravarea bolii*:

- mărire a dimensiunilor ganglionilor, splinei sau ficatului
- apariția altor afectări tumorale
- creștere a limfocitelor circulante cu peste 50%.

Chimioterapicele folosite:

1. Clorambucil (Leukeran)

- acest alkilant administrat oral, cel mai bine tolerat, este tratamentul de elecție la care răspund majoritatea pacienților (38-87%)
- se poate administra continuu sau intermitent (0,1-0,2 mg /kgc/zi), în funcție de mărimea leucocitozei sau de dimensiunile organelor periferice
- tratamentul se sistează la numărul de leucocite de 20.000/mm³
- se asociază cu prednison 40-60 mg/zi 7 zile/lună.

2. Ciclofosfamida (Endoxan)

- se administrează oral, intramuscular sau intravenos, cu aceeași eficiență indiferent de calea de administrare
- doză: 1-2 mg/kgc/zi, maxim 2 g/cură
- efecte adverse specifice: alopecia, cistita hemoragică, aplazia medulară
- eventual se poate asocia cu prednison sub control hematologic.

3. Vincristina sau Vinblastina, de asemenea în asociere cu prednison

4. Fluorarabina este un derivat de adenosină, considerat în prezent ca cel mai eficient citostatic, permițând obținerea unui răspuns la 90% dintre pacienții tratați:

- doza administrată este de 25-30 mg/m²/zi 5 zile și se repetă de 6 ori la interval de 3-4 săptămâni
- prezintă efecte adverse comune ale citostaticelor legate de depresie imună, aplazie medulară și este de asemenea neurotoxic.

5. Pentostatina și Cladribina

- sunt alte două alternative noi de trataament, dar cu eficiență ceva mai mică.

În formele severe de boală, se poate aplica o **schemă de polichimioterapie**, cele mai folosite fiind:

Schema COP

- Ciclofosfamidă 400 mg/m²/zi po sau zilele 1-5
- Vincristină (Oncovin) 1,4 mg/m² iv ziua 1
- Prednison 100 mg/zi po zilele 1-5

Schema CHOP

- Ciclofosfamidă 750 mg/m² po sau iv ziua 1
- Doxorubicină 25 mg/m² iv ziua 1
- Vincristină (Oncovin) 1,4 mg/m² iv ziua 1
- Prednison 60 mg/m² po zilele 1-5.

Schema CAP: Ciclofosfamidă, Doxorubicină sau Adriamicină, Prednison

Schema CMP: Ciclofosfamidă, Melphalan, Prednison.

Corticoterapia are avantajul că diminuează rapid masa tumorală, dar administrat pentru perioade lungi mărește riscul de infecții și induce reacții adverse cu manifestare mai severă, având în vedere manifestarea acestei boli cu precădere la pacienți adulți sau vârstnici: diabet zaharat, hipertensiune arterială, osteoporoză, miopatie.

II. Tratamentul complicațiilor**1. Profilaxia și tratamentul infecțiilor**

- gamaglobuline polivalente 400 mg/kgc administrate profilactic odată la 3-4 săptămâni, mai ales la pacienții cu infecții recurente
- antibiotice cu spectru larg, antimicotice.

2. Tratamentul fenomenelor autoimune

- Prednison 1 mg/kgc/zi, diminuând după corecție cu 10 mg la 15 zile până la 20 mg/zi, apoi cu 5 mg la 2 zile
- se poate asocia cu Ciclofosfamidă 100 mg/zi
- ca soluții de rezervă se poate recurge la: iradiere splenică, splenectomie, administrare de imunoglobuline.

3. Tratamentul aplaziei medulare

- terapie substitutivă cu masă eritrocitară, masă trombocitară, concentrate granulocitare
- stimulare medulară cu androgeni
- corticoterapie

4. Tratamentul splenomegaliei

- se indică în caz de splenomegalie gigantă, însoțită de hipersplenism și fără răspuns la citostatice; constă în iradiere splenică sau splenectomie.

5. Tratamentul adenopatiilor compresive

- radioterapia locală se indică în caz de fenomene compresive exercitate de masa tumorală neoplazică (de exemplu adenopatie mediastinală voluminoasă).

6. Profilaxia și tratamentul hiperuricemiei

- hidratare și alcalinizarea urinei
- Allopurinol 600 mg/zi.

7. Tratamentul macrocitozei

- la pacienții cu epuizare a rezervelor, în caz de hemolize recurente, se administrează vitamina B12 și acid folic.

Dintre soluții terapeutice moderne, dar fără rezultate deosebite până în prezent: anticorpii monoclonali, modulatorii imuni- Interferon alfa și Interleukina 2, grefa medulară.

CAPITOLUL XI

Sindroame mieloproliferative

Sindroamele proliferative desemnează un grup de afecțiuni caracterizate prin proliferarea unei clone neoplazice cu malignitate redusă, ce derivă dintr-o celulă stem hematopoietică pluripotentă.

Cele patru boli incluse în acest sindrom sunt:

1. Policitemia vera
2. Leucemia granulocitară cronică
3. Trombocitemia esențială
4. Mielofibroza idiopatică.

Clona anormală realizează în ultimul caz proliferarea tramei de reticulină, iar în celelalte trei afecțiuni ale sindromului mieloproliferativ generează proliferarea și creșterea numărului de celule din sângele periferic (hematii, trombocite, granulocite, monocite).

Toate seriile celulare sunt hiperplaziate în aceste boli, dar proliferarea predomină pe una dintre ele în fiecare boală în parte (de exemplu în policitemie crește numărul de hematii, dar se asociază și creșterea numărului de leucocite și trombocite). Unii dintre pacienții cu policitemie vera, leucemie granulocitară sau trombocitemie pot evolua spre mielofibroză. Aceasta este o fibroză reactivă, care nu este determinată de fibroblaștii ce aparțin clonei neoplazice, ci este indusă de acțiunea unor factori stimulatori ai fibroblaștilor eliberați de megacariocitele anormale.

Splina și ficatul sunt și ele antrenate în procesul proliferativ, prin redeșteptarea focarelor hematopoietice embrionare. Se produce o metaplazie mieloidă a celor două organe (cu spleno și hepatomegalie), care înlocuiește mielopoieza medulară, devenită insuficientă în urma fibrozei și a procesului de osificare medulară.

Dintre toate bolile mieloproliferative, doar leucemia granulocitară cronică posedă un marker specific: cromozomul Philadelphia.

O complicație comună a tuturor entităților descrise este hiperuricemia, determinată de hipercatabolismul purinic ce apare secundar hiperproducției mieoide. Tot o trăsătură comună este și posibila evoluție finală spre o formă de leucemie acută.

Tratamentul are mai mult viză simptomatică, de ameliorare a manifestărilor clinice și diminuare a apariției sau gravității complicațiilor. Unii pacienți cu leucemie granulocitară cronică beneficiază de transplant medular.

Sindroamele mielodisplazice rezultă tot prin proliferarea unei clone anormale cu malignitate redusă, având însă și o tulburare în maturarea celulelor sanguine.

Policitemia vera (Boala Vaquez)

Definiție: policitemia vera, sau poliglobulia primitivă este o boală mieloproliferativă cronică, în care clona neoplazică duce la creșterea necontrolată a hematopoiezei medulare și extramedulare, însoțită de creșterea numărului de globule roșii din sângele periferic, la care se asociază și afectarea variabilă a celorlalte serii (hiperleucocitoză granulocitară, hiperplachetoză).

În **patogenia** policitemiei vera intervine o celulă stem multipotentă anormală, sau o celulă precursoră formatoare de unități eritroblastice, numită CFU-E.

Această celulă are multiple defecte genetice, ce-i oferă posibilitatea de a fi autonomă, proliferând independent de eritropoietină, și devenind astfel celulă neoplazică.

Defectele genetice evidențiate până în prezent sunt:

- lipsa receptorului Mlp, care este receptor al trombopoietinei la suprafața celulei stem, a megacariocitelor și trombocitelor

- deprimarea anormală a genei Bcl-xL, care mărește durata de viață a celulei stem anormale și a precursorilor eritroblastici
- hipersensibilitate la factori de creștere, interleukina 3, factori stimulatori de creștere a coloniilor de granulocite și monocite (GM-CSF) și a factorului tip I.

Prin creșterea foarte mare, necontrolată, a numărului de hematii, se produce o creștere a volumului plasmatic și a vâscozității sângelui, urmate de scăderea vitezei de circulație a sângelui și de hipoxie tisulară.

Diagnostic clinic

Debutul este insidios, la pacienți cu vârste cuprinse între 40 și 70 ani, prin:

- cefalee, amețeli, vertije, astenie, confuzie, insomnie, scăderea capacității de concentrare, uneori tulburări psihice
- tinnitus, acufene, scotoame, amauroză tranzitorie
- acroparestezii, prurit generalizat (mai ales la contactul cu apa caldă)
- dispnee de efort, crize de angor, claudicație intermitentă, hipertensiune arterială moderată.

Uneori debutul este acut, printr-o complicație : episod hemoragic sau trombotic. Trombozele venoase se înregistrează mai frecvent decât trombozele arteriale, dar riscul de apariție al ambelor tipuri de obstrucție vasculară crește paralel cu valorile hematocritului și ale numărului de trombocite.

Afectarea venoasă interesează mai ales circulația profundă a membrelor, teritoriul mezenteric, splenic, portal și hepatic.

Hemoragiile ce apar în mod paradoxal în policitemie (în care trombocitele sunt crescute) sunt determinate probabil de un defect calitativ al trombocitelor, cu scăderea răspunsului la substanțe agregante, ca ADP.

Examen obiectiv:

- eritroză - colorație roșie purpurie a feței, extremităților neacoperite și a mucoaselor, facies pletoric, hiperemie conjunctivală

- semne de grataj, ca urmare a pruritului
- splenomegalie, de obicei moderată, prezentă de la debut în 2/3 din cazuri; după un număr mare de sângerări ea se reduce progresiv (splenomegalie "în armonică"); în stadii mai avansate ale bolii ea nu mai răspunde la sângerare datorită apariției metaplaziei mieloidă
- la 50% dintre pacienți se constată hepatomegalie importantă.

Diagnostic

1. Hemoleucograma:

- creștere a numărului de hematii, de regulă între 7-9 mil/mm³; ele sunt normochrome normocitare, dar dacă se asociază o carență de fier (secundară hemoragiilor și sângerărilor repetate), pot căpăta aspect hipocrom microcitar
- creștere a hemoglobinei peste 18 g%
- creștere semnificativă a hematocritului (peste 47% la femei, 52% la bărbați)
- leucocitoză de 10.000-15.000/mm³, ajungând uneori până la valori de 30.000/mm³; neutrofilie > 7000/mm³, bazofilie > 65/mm³ (marker al sindromului mieloproliferativ) și eozinofilie
- hiperplachetoză, ce poate ajunge la valori de 1.000.000 /mm³ în 2/3 din cazuri, cu anomalii calitative (agregabilitate plachetară scăzută).

2. Creșterea volumului total eritrocitar (masei eritrocitare totale) determinat prin marcarea hematiilor cu crom, confirmă diagnosticul

- volumul plasmatic total, măsurat prin albumină marcată cu iod, este normal sau scăzut
- volumul sanguin total este crescut.

3. Biochimic:

- VSH cu valori foarte mici: 1-2 mm/h sau nesedimentabilă
- mărire a nivelului seric de vitamina B12 datorită creșterii transcobalaminei I
- creșterea indicelui de vâscozitate sanguină

- scăderea nivelului eritropoietinei plasmatică și urinare cu scăderea sideremiei

- hiperuricemie (peste 10-11mg%)

4. Creștere a **timpului de sângerare** și scăderea **agregabilității plachetare**

5. **Biopsia medulară:**

- hiperplazia tuturor seriilor, mai ales a celei eritrocitare, cu diminuarea țesutului grăos.

6. Prin studii citogenetice s-au demonstrat prezența la jumătate din cazuri a unor **anomalii cromozomiale**: trisomia 8 și 9, delețiile brațului lung al cromozomului 5 și 20.

Pentru diagnosticul diferențial cu o poliglobulie secundară mai sunt necesare:

- măsurarea gazelor din sângele arterial; normal: presiunea parțială a oxigenului (PaO₂) peste 65 mmHg, saturația arterială a oxigenului (SaO₂) peste 92%

- fosfataza alcalină leucocitară normală sau crescută

- ecografie/computertomografie abdominală, cerebrală (eventuale tumori hepatice, renale, hemangioame, tumori cerebeloase)

- măsurarea eritropoietinei serice și urinare- scăzută în poliglobulia primitivă

- culturi celulare de progenitori eritroblastici (BFU-E) evidențiază proliferarea autonomă în cazul poliglobuliei primitive.

Criterii de diagnostic

I Criterii majore:

1. Volumul masei eritrocitare > 32 ml/kgc la femei și > 36 ml/kgc la bărbați

2. Saturația cu oxigen a sângelui arterial > 92%

3. Splenomegalie

II Criterii minore

1. Trombocitoza > 400.000/mm³

2. Leucocitoza > 12.000/mm³

3. Fosfataza alcalină leucocitară > 100 UI/l (în absența febrei sau a unei infecții)

4. Nivelul seric al vitaminei B12 > 900 pg/ml

Diagnosticul de certitudine presupune:

- trei criterii majore, sau
- două criterii majore și două minore.

Pentru cazuri de dubiu, mai ales privind diferențierea de poliglobulii secundare, se incubează in vitro precursori eritroblastici; proliferarea acestora fără adaos de eritropoietină este posibilă doar în policitemia vera.

Diagnostic diferențial

1. Poliglobulii secundare

Definiție: reprezintă afecțiuni însoțite de creșterea masei circulante totale de globule roșii, care se deosebesc de policitemia vera prin:

- existența unei cauze de stimulare a hematopoiezei, care nu este de natură neoplazică
- absența leucocitozei și a trombocitozei (nu există afectare asociată a celorlalte serii sanguine)
- absența splenomegaliei
- eritroza se manifestă doar la nivel de tegumente, nu și de mucoase.

1. *Poliglobulii prin hipoxemie* - în care scăderea concentrației arteriale de oxigen determină stimulare a eritropoietinei:

- în afecțiuni respiratorii cronice (BPOC), în hipoventilația alveolară (de ex. Sdr. Pickwick), în cardiopatii congenitale cu sunt dreapta-stânga, la persoane ce locuiesc la altitudini mari, tabagism

- în methemoglobinemii, sulfhemoglobinemii, hemoglobine anormale congenitale (în care crește afinitatea pentru oxigen).

2. *Poliglobulii prin hipersecreție de eritropoietină* : hipernefrom, hepatom, hemangiom hepatic, hemangioblastom

cerebelos, adenom suprarenalian, leiomiom uterin, carcinom de ovar, feocromocitom;

3. *Poliglobulia gastrogenă din ulcerul duodenal* - prin hipersecreție de factor intrinsec;

4. *Poliglobulii din asplenism* (în splenectomie), *hiposplenism* (secundar unor procese patologice dezvoltate la nivel splenic); în acest caz există leuco și trombocitoză, iar pe frotiul de sânge se constată hematii nucleate;

5. *Poliglobulii din alte afecțiuni*: rinichi polichistic, stenoza de arteră renală, hidronefroză, mixom atrial, carcinom gastric, bronșic, prostatic.

II. Sindromul Gaisboeck - cu tulburări de distribuție sanguină intravasculară la mari fumători, pletorici, hipertensivi, diabetici, gutoși.

III. Pseudopoliglobulii - induse de hemoconcentrație, în caz de deshidratați; în aceste cazuri volumul eritocitar total este normal.

IV. Alte sindroame mieloproliferative

1. Leucemia granulocitară cronică

2. Metaplazia mieloidă cu mieloscleroză.

Evoluție

Se realizează în patru stadii :

1. Stadiul clasic descris de poliglobulie.

În acest stadiu evoluția depinde de vârsta pacientului și de valorile hematologice. La aproximativ o treime dintre pacienți evoluția este benignă, aceștia fiind supravegheați și tratați în funcție de valorile hematocritului.

2. Stadiul de epuizare compensată (cu valori eritrocitare normale).

3. Stadiul de epuizare decompensată (cu anemie și tablou de mielofibroză) ce apare la ~ 30% din cazuri, după 8-10 ani de evoluție, sau mai devreme la cei cu multiple sângerări;

4. Stadiul de metamorfozare blastică, cu tablou de leucemie acut, apare la ~ 15% dintre cazuri; la pacienții tratați cu

citostatice există un risc mai mare de evoluție spre acest stadiu. Există și posibilitatea evoluției spre un al doilea neoplasm : limfom nonhodgkinian sau mielom multiplu.

Indiferent de stadiu, unii pacienți pot deceda prin complicații ale bolii independent de afecțiunea de bază (mai ales complicații vasculare).

Din momentul stabilirii diagnosticului supraviețuirea medie este de 18 luni pentru pacienții netratați și de 8-16 ani pentru cei tratați.

Complicații

1. Tomboze arteriale și venoase- induse de creșterea vâscozității sanguine și de trombocitoză, cu risc de infarcte cardiace, cerebrale, mezenterice, gangrene periferice. Trombozele venoase profunde pot evolua spre tromboembolism pulmonar.

2. Hemoragii (induse de modificările calitative ale trombocitelor și favorizate de dilatațiile vasculare antrenate de poliglobulie): echimoze, epistaxis, hemoragii digestive superioare, sângerare severă și prelungită intra și postoperator. Ele apar în special la vârstnici, la pacienți cu antecedente patologice vasculare și sângerări repetate.

3. Diateza urică indusă de catabolismul purinic mărit: artropatie gutoasă, litiază urică, nefropatie cu insuficiență renală cronică.

4. Ulcer gastro-duodenal favorizat de bazofilie, ce induce eliberare crescută de histamină; ulcerul peptic se poate complica uneori cu hemoragie digestivă superioară masivă.

5. Ruptura spontană a splinei sau ficatului.

6. Complicații hematologice

a) Metaplazia mieloidă cu mielofibroză: după 8-10 ani de evoluție apar spleno și hepatomegalie progresivă și înlocuirea măduvei osoase cu fibroză colagenică intensă, mutilantă. Tabloul periferic este de anemie cu dacriocite (hematii "în

lacrimă") și eritroblaști, leucocitoză marcată, uneori posibilă leucemizare.

b) Leucemia acută poate apare fie direct, fie este precedată de mielofibroză, și este favorizată de tratamentul cu busulfan și fosfor radioactiv.

Tratamentul urmărește prevenirea complicațiilor vasculare și diminuarea proliferării medulare.

I. Flebotomiile (sângerările) reduc riscul accidentelor vasculare, mai ales în urgență, când există un risc iminent de tromboză; sunt preferate la tineri, pentru diminuarea riscului leucemogen al citostaticelor.

Se extrag în mod repetat 300-400 ml sânge la interval de 2-3 zile, pentru a coborî nivelul hematocritului sub 45%; se repetă apoi la 2-3 luni, pentru a menține valori mici ale hematocritului, în funcție de rata turnoverului celulelor anormale.

Periodic se determină sideremia; valorile mici ale acesteia au avantajul de a diminua sinteza de hemoglobină, și deci volumul eritocitar; valorile excesiv de mici (cu astenie marcată) pot impune temporar suplimente cu fier.

După flebotomie se perfuzează plasmă sau Dextran 40 sau 70, pentru a preveni dezechilibrele volemice, mai ales la vârstnici.

În iminența de tromboză sau preoperator, sângerarea poate fi mai abundentă (până la 600-800 ml, cu refacere volemică echivalentă).

Flebotomia se indică de elecție la: pacienți tineri, cu forme lent evolutive, ca adjuvant înaintea administrării de citostatice sau fosfor radioactiv, sau în caz de rezistență la citostatice.

Dezavantaje

- nu influențează leucocitoza sau trombocitoza (poate chiar să o amplifice pasager pe aceasta din urmă, cu creșterea riscului trombotic, pentru care se poate administra în prealabil, cu precauție, un antiagregant: aspirină 250 mg)

- nu diminuează spleno sau hepatomegalia
- precipită evoluția spre mielofibroză.

În pofida acestor dezavantaje, pacienții care sunt tratați exclusiv prin flebotomii repetate au cea mai mare șansă de supraviețuire.

II. Fosforul radioactiv se indică în caz de:

- necesar de flebotomii la un interval prea scurt
- trombocitoză importantă ($>800.000/\text{mm}^3$)
- pacienți vârstnici, cu risc mărit de tromboze
- cazuri fără complicații, dar care nu cooperează suficient pentru supraveghere periodică și flebotomii repetate
- pacienți cu terapie citostatică netolerată sau inefficientă.

Radiofosforul este încorporat în celulele cu diviziune activă din țesutul hematopoietic, realizând:

- iradierea imediată a leucocitelor și trombocitelor, cu răspuns complet după 3 săptămâni
- iradierea hematiilor, dar cu răspuns complet evaluabil abia după 3 luni (având în vedere durata lor mai lungă de viață, până la 120 zile).

Doza administrată este de 1 mCi/10kgc, sau 2-3 mCi/mp, iv în injecție unică.

În caz de lipsă a răspunsului adecvat, este posibilă repetarea după 3 luni. Pe tot parcursul bolii nu se va depăși doza de 85 mCurie.

La vârstnici doza va fi 2/3 din cea descrisă.

Dacă există un risc mărit de hipervâscozitate, este posibilă efectuarea de flebotomii după minim 3 săptămâni de la administrarea radiofosforului.

Avantaje

- bine tolerat, nu necesită monitorizare strictă
- permit obținerea de remisiuni în ~80% din cazuri, cu durata medie de 22 luni, și o supraviețuire globală de 10 ani
- se poate repeta cu aceeași doză în caz de recădere, dar durata remisiunilor și distanța dintre ele scad progresiv.

Dezavantaj: creșterea riscului de apariție precoce a mielofibrozei, a mielomului multiplu, a leucemiei acute monocitare.

III. Chimioterapie are indicație în caz de turnover celular foarte rapid.

1. Hidroxiureea este un citostatic nealkilant ce scade sinteza de ADN, fiind cel mai folosit mielosupresiv în policitemia vera.

Se administrează în doză de 15-20 mg/kgc/zi, sub controlul periodic al hemogramei, iar doza de întreținere este de 7,5 mg/kgc/zi.

Se indică la pacienții cu abord venos dificil, ritm rapid de reînnoire, cu necesitatea unor flebotomii prea frecvente, la vârstnici și în caz de accidente trombotice în antecedente.

Avantaje:

- după 2-3 luni de tratament oferă o eficiență de 90-95%, cu diminuare a tuturor seriilor celulare (dar mai ales a celei plachetare- deci eficiență de elecție în trombocitoză)
- poate permite remisiuni de lungă durată
- se poate asocia cu flebotomii
- are risc leucemogen minor

Dezavantaje: intoleranța digestivă

2. Busulfan (Myleran) este un agent alkilant care se administrează în doză de 4-6 mg/zi, 4-6 săptămâni, sub control săptămânal al hemogramei.

Este un medicament de rezervă folosit în trombocitoze foarte mari ($>2 \text{ mil/mm}^3$), cu risc de accidente trombotice la vârstnici

Avantajul este acela că induce remisiune în ~ 90% cazuri, cu durata primelor remisiuni de 2-4 ani, ulterior mai mică și că nu necesită tratament de întreținere.

Dezavantaje:

- cel major: important medulotoxic, cu inducția unei aplazii medulare ireversibile; este obligatorie sistarea tratamentului

în caz de leucopenie sub $4.000/\text{mm}^3$ și/sau trombocitopenie sub $120.000/\text{mm}^3$

- risc leucemogen în 10-30% cazuri
- fibroză pulmonară secundară

3. *Pipobroman* este un agent alkilant, administrat inițial în doză de 1 mg/kgc/zi, apoi de 0,1-0,2 mg/kgc/zi.

Dezavantaj: risc leucemogen crescut, intoleranță digestivă.

4. *Clorambucil (Leukeran)* este de asemenea un agent alkilant, care se administrează în doză de 0,1-0,2 mg/kgc/zi.

În concluzie, modalitatea de **abordare inițială a terapiei** este:

- la tineri : flebotomii repetate
- în caz de trombocitoză sau antecedente ocluzive trombotice, se inițiază chimioterapie (inițial Hidroxiuree)

- la vârstnici : fosfor radioactiv.

În caz de rezistență inițială sau progresivă:

- la pacienții ce au beneficiat inițial de sângerări, se trece la citostatice sau radiofosfor
- pentru pacienții cu terapie inițială cu fosfor radioactiv, se continuă cu pipobroman
- pacienții ce au primit citostatice inițial vor fi tratați în continuare cu radiofosfor, sau cu alt citostatic.

IV. Medicație nou introdusă

1. *Interferon alfa-recombinant* se indică datorită activității sale mielosupresive și a capacității de antagonizare a activității factorului de creștere plachetar produs de megakariocite cu rol de a stimula proliferarea fibroblaștilor.

Indicații: formele refractare la tratamente anterioare.

Avantaj: diminuare a trombocitelor, leucocitelor și splenomegaliei, fără risc leucemogen.

2. *Anagrelide* are eficiență maximă în forme cu trombocitoză importantă, fără a fi mielotoxic, leucemogen sau mutagen.

V. Tratamentul adjuvant

1. Inhibitor al sintezei de acid uric: **allopurinol** (Milurit, Zyloric) 200-300 mg/zi, asociat cu alcalinizarea urinei și creșterea aportului hidric pentru prevenția accidentelor hiperurice-mice.

2. **Antiagregante plachetare** în caz de risc trombotic mărit : acid acetilsalicilic, ticlopidina, clopidogrel.

3. Combaterea pruritului: **ciproheptadină** (Peritol) 12-18 mg/zi, **cimetidină** 900 mg/zi, colestiramină.

4. Suplimentare cu **fier** în caz de carență marțială postflebotomie.

Tratamentul fazei de epuizare

I Citostatice administrate cu prudență, în doze mai mici.

II Tratamentul anemiei

1. Tratament substitutiv cu masă eritrocitară (hematii spălate)

2. Corticoterapie în prezența unui mecanism hemolitic

3. Splenectomie în caz de hipersplenism sau infarcte splenice

4. Androgeni pentru stimulare a producției de hematii.

Leucemia mieloidă cronică

Definiție: Leucemia mieloidă cronică este un sindrom mieloproliferativ ce rezultă din afectarea neoplazică a celulei stem multipotente, sau a celulei precursora mieloide, ce duce la creșterea excesivă a producției (intra și extramedulare) de granulocite, mai ales neutrofile și cu trecere în sângele periferic de celule pe toate treptele de maturare, de la mieloblast și până la granulocitul adult.

Anual se înregistrează un caz nou la 100.000 locuitori, frecvența maximă a bolii întâlnindu-se la vârsta de 30-50 ani.

Markerul specific al bolii este cromozomul Phi, prezent la 95% dintre bolnavi.

Acest cromozom Philadelphia rezultă din translocția genei BCR din cromozomul 22 pe cromozomul 9, în vecinătatea genei ABLt. Gena ABL/BCR induce sinteza unei protein-tirozin-kinaze (p 210) implicată în transmiterea semnalului de transducție.

Această proteină 210 blochează apoptoza celulelor stem hematopoietice și a precursorilor mielocitari, astfel încât celulele cu fenotip leucemic se multiplică independent de mecanismele inhibitorii reglatoare.

Diagnostic clinic

Leucemia mieloidă cronică are aspectul clinic cel mai monoton dintre leucemii. Deseori ea este descoperită întâmplător, prin efectuarea unei hemoleucograme în diverse circumstanțe, deoarece ~40% dintre bolnavi sunt complet asimptomatici.

Debutul este de obicei lent, cuprinzând ani de zile, iar **simptomele** cele mai frecvente sunt: astenie progresivă cu senzație de oboseală psihică, sindrom depresiv, anorexie, scădere ponderală, subfebrilitate, transpirații nocturne, dispnee, palpitații (determinate de anemie), senzație de greutate sau disconfort în hipocondrul stâng (datorită splenomegaliei), sângerări spontane (prin anomaliiile trombocitare). Rareori se întâlnesc: cefalee, hipoacuzie, tulburări de echilibru, ataxie, priapism (induse de hipervâscozitatea sanguină).

Examenul obiectiv:

1. Prezența *splenomegaliei* enorme în perioada de stare este elementul clinic cel mai caracteristic, deseori sesizat chiar de pacient. În 10-20% din cazuri splina nu se palpează, dar poate fi percepută la percuție. În cele mai multe cazuri splina este masivă, dură. Sensibilitatea la palpare cu iradiere în umărul stâng indică un infarct recent subcapsular, sau un proces de perisplenită.

2. *Hepatomegalia* este de regulă moderată, de consistență moale, prezentă în jumătate din cazuri.

3. *Adenopatiile* sunt rareori prezente, indicând un prognostic rezervat.

4. Sunt prezente *dureri osoase*, în special prin compresiunea sternului la nivelul spațiului V intercostal, sau la percuție ("țipătul strenal") și modificări de *artrită gutoasă*.

5. Pot apare *echimoze* la o minimă presiune (pe brațe, coapse, zona poplitee).

Examen oftalmologic: vene retiniene dilatate datorită leucostazei.

Diagnostic paraclinic

Hemoleucograma:

- leucocitoză de 200.000-400.000/mm³, cu mielocitoză; formula leucocitară este pestriță, conținând toate celulele seriei granulocitare, cu toate formele de trecere de la mieloblast la granulocitul adult; predomină segmentate neutrofile (30-40%), metamielocite și mielocite, cu număr relativ mic (10-12%) de mieloblaști; este caracteristică și creșterea numărului de bazofile la 4-20%

- inițial poliglobulie, ulterior anemie normocromă, normocitară

- trombocitoză (~500.000/mm³), dar este posibil și număr normal sau scăzut de trombocite; pot să apară de asemenea megacariocite adulte, dar de talie mai mică, anormale.

Aspect medular necaracteristic: hiperplazia tuturor seriilor; în faza cronică, 15% dintre celulele nucleate sunt mieloblaști

Se descriu uneori celule de tip pseudo-Gaucher; ele reprezintă fagocite mononucleare care au fagocitat sfingolipide leucocitare eliberate în exces de granulocitele leucemice.

Examenul măduvei se indică doar pentru efectuarea examenului citogenetic cu cercetarea cromozomului Philadelphia, care este markerul citogenetic al bolii.

Alte investigații:

- markerul citochimic este scăderea fosfatazei alcaline leucocitare în neutrofilele mature până la 1 sau chiar 0; valoare normală: 10-100

- crește nivelul vitaminei B12 până la 2000 pg/ml (valoare normală: 150-1.000 pg/ml) datorită creșterii producției de

- transcobalamine (ce transportă vitamina B12 și sunt eliberate de granulocite și de precursorii lor), crește lizozimul seric
- crește nivelul histaminei serice și a metaboliților săi urinari
- creștere a uricemiei și a uricuriei
- studiul hemostazei arată modificări de trombopatie dobândită, cu alungirea timpului de sângerare și scăderea adezivității și agregabilității plachetare
- anomalii ale funcțiilor granulocitare (pe studii in vitro).

Evoluția

Se face în pusee, cu perioade de remisiune și de recădere.

Durata medie de supraviețuire este de 3,5 ani (cu limite de la 1,5 la 10 ani) din momentul diagnosticului, în pofida tratamentului. Durata de supraviețuire se corelează cel mai bine, invers proporțional, cu mărimea splinei.

Pentru un prognostic rezervat pledează și leucocitoza importantă la debut, cu numeroși blaști, bazofilia importantă, precum și numărul mic de trombocite sau excesiv de mare.

Studii citogenetice (al poziției de rupere a genei BCR) permit formularea unor predicții pentru durata fazei cronice.

În formele cu remisiuni complete supraviețuirea medie este de 5-6 ani, cu evoluție de regulă spre aplazie medulară. În formele cu remisiuni scurte și parțiale supraviețuirea este de 2-3 ani, cu evoluție spre transformare blastică.

I. Faza cronică are o evoluție lentă.

Sub citostatice remisiunea este incompletă, dar permite o viață relativ normală: volumul splenic se normalizează, scade frecvența complicațiilor, diminuează leucocitoza, crește șansa de supraviețuire (de la 2-3, la 5-6 ani)

II. Faza de accelerație apare în ~65% din cazuri, durează 3-9 luni; se caracterizează prin:

- agravarea tabloului clinic: stare generală alterată, febră (în absența infecțiilor), scădere ponderală, transpirații profuze, dureri

osoase, splină masivă, cu caracter tumoral, hepatomegalie, prezența de complicații infecțioase și hemoragice

- agravare hematologică: anemie, trombocitopenie ($<100.000/\text{mm}^3$), leucocitoză cu valori foarte mari, crește numărul de blaști (dar de aspect normal) și de promielocite, precum și de bazofile și eozinofile

- fără remisiune sub tratament, sau cu remisiune incompletă și de scurtă durată.

III. Faza de acutizare (transformare blastică) are un aspect asemănător cu leucemia acută mieloblastică (mai rar limfoblastică) și apare la toți bolnavii, după o perioadă variabilă de evoluție (1-10 ani).

Se caracterizează prin:

- creșterea importantă a procentului de blaști ($>30\%$, cu valori chiar până la 80%) atât periferic, cât și medular: mieloblaști, megacarioblaști, eritroblaști cu aspect neoplazic

- instalarea insuficienței medulare

- apariția de noi anomalii cromozomiale: dublu cromozom Philadelphia, trisomie 8, isocromie 17

- evoluție fatală în 2-3 luni.

Puseul blastic "clasic" cu aspect mieloblastic M1, M5, M7, se diferențiază de puseul blastic "limfoid" prin evidențierea la acesta din urmă a markerului Td.T și a altor antigene de tip limfocit B.

La unii dintre bolnavii cu proliferare limfoidă sunt prezente și semne de "neuroleucemie": cefalee intensă, vărsături, semne neurologice de focar, compresii medulare. La examenul LCR se constată prezența de limfoblaști.

Complicațiile sunt determinate de proliferarea leucemică sau de tratament:

I Anemie

II Complicații infecțioase - mai ales respiratorii și urinare

III Hemoragii- prin deficit cantitativ și calitativ al trombocitelor

IV Complicații trombotice- infarcte splenice, pulmonare, priapism

V Complicații compresive- hemoragii cerebrale, meningiene, infiltrații subarahnoidiene

VI Ruptura splenică

VII Iatrogene

- prin distrucții celulare excesive: hiperuricemie
- în caz de supradozaj a medicației citostatice sunt posibile: alopecie, amenoree, aplazie medulară.

Diagnostic diferențial

1. Cu reacțiile leucemoide

- context etiologic (infecție acută sau cronică, neoplazie, tuberculoză, mai ales splenică)
- leucocitoză moderată, sub $50.000/\text{mm}^3$
- formulă leucocitară deviată la stânga, dar moderat, fără să ajungă la promielocite și mieloblaști
- fosfataza alcalină leucocitară normală sau crescută
- absența bazofiliei și a anomaliilor cromozomiale
- normalizare hematologică după tratament etiologic.

2. Metaplazia mieloidă cu mieloscleroză

- leucocitoză moderată, discordantă față de splenomegalie
- în formula leucocitară apar elemente mieloid tinere (mielocite, metamielocite) alături de elemente tinere ale seriei eritrocitare (eritroblaști : 2-10%)
- anemie cu hematii în picătură, sau "în lacrimă" (dacriocite) în jur de $20.000/\text{mm}^3$
- trombocitoză moderată, cu forme gigante, bizare, fragmente de megacariocite
- fosfataza alcalină leucocitară normală sau crescută, cromozom Phi absent
- Rx osoasă: aspect de "miez de pâine"
- puncție medulară dificilă: aspect de măduvă săracă, cu fibroză și osificare medulară

- puncție splenică: metaplazie mieloidă, cele trei linii hematopoietice cu toate treptele de maturare
- biopsia meduloasă cu aspect caracteristic: mielofibroză și neoosteogeneză.

3. Alte splenomegalii, ce se însoțesc de obicei de hiper-splenism sau hiposplenism

- a) Inflamatorii: infecții (bacteriene, virale, parazitare, spirochetoze), colagenoze
- b) Congestive- în sindromul de hipertensiune portală
- c) Infiltrative- cu procese benigne sau maligne
- d) Prin hiperplazia sistemului monocit-macrofag: anemii hemolitice, trombopenii imune
- e) Alte afecțiuni cu hematopoieză extramedulară : anemii hemolitice congenitale, anemie feriprivă.

Tratament

Nu se inițiază imediat în caz de semne clinice și hematologice discrete (leucocitoză $<30.000/\text{mm}^3$), fiind posibilă uneori o regresie completă prin evoluție spontană.

Scopul terapiei este obținerea remisiunii complete clinice, hematologice și citogenetice:

1. Remisiune hematologică completă:
 - leucocite $<10.000/\text{mm}^3$, cu dispariția formelor blastice
 - normalizare clinică
2. Remisiune hematologică incompletă:
 - diminuarea leucocitelor, trombocitelor și splenomegaliei cu $>50\%$, sau
 - normalizare hematologică, dar cu persistența splenomegaliei
3. Remisiune citogenetică:
 - dispariția cromosomului Philadelphia.

I. Tratamentul citostatic

1. Hidroxicarbamida (*Hidroxiureea, Hydrea*) 1 tb=500 mg

Este considerată astăzi ca prim agent terapeutic, blocând sinteza de ADN prin inhibarea reductazei ribonucleotidelor.

Doza se decide în funcție de numărul de leucocite, de obicei: atac cu 50 mg/kgc/zi, în două prize zilnice, până la remisiune și apoi întreținere 10-15 mg/kgc/zi sau 30-80 mg/kgc bisptămânal.

Avantaje:

- nu este medulotoxic și nici nu are efect fibrozant, putând fi administrat perioade lungi

- eficiență egală cu cea a Busulfanului, dar cu intrare imediată în acțiune (fără perioada de latență a acestuia)

- poate fi folosit cu succes în caz de complicații tromboembolice și în faza de accelerație.

Remisiunea hematologică se obține în 70-80% din cazuri, după 8-15 zile.

Efecte secundare: greață, scădere ponderală, macrocitoză (care este un marker al administrării corecte, nu un semn de toxicitate, ce se reduce la administrare de acid folic).

2. Busulfan (*Myleran, Citosulfan*) 1 cp=2mg

Este un agent alkilant activ pe celule stem, administrat în doză de atac: 0,06-0,08 mg/kgc/zi sau 3-4 mg/m²/zi, până la obținerea unui număr de leucocite de 25-30.000/mm³. Prima doză se apreciază în funcție de numărul de leucocite, dar nu depășește de regulă 12 mg (având în vedere riscul mielotoxic). Urmărirea se realizează prin control hematologic săptămânal.

Diminuarea numărului de leucocite, blaști și a dimensiunilor splinei începe după 10 zile, cu maxim de efect la 14 zile; este posibilă și creșterea inițială a leucocitelor sub busulfan, dar apoi scăderea este exponențială. Ulterior doza se înjumătățește și se poate continua până la normalizarea numărului de leucocite și reducerea cât mai importantă a

splenomegaliei; la aceste doze este necesar control hematologic bisăptămânal.

Întrucât efectul său continuă 30 zile după întreruperea tratamentului, unii autori recomandă sistarea administrării la valoarea leucocitelor de $15.000/\text{mm}^3$ (pentru a elimina riscul de aplazie).

Administrarea poate fi reluată când leucocitele cresc din nou $>30.000/\text{mm}^3$ în priză continuă de 0,02-0,03mg/kgc, sau în priză intermitentă, pentru a menține valori de $\sim 10.000/\text{mm}^3$.

Dacă nu se obține diminuarea semnificativă a splenomegaliei de la prima cură, se reia administrarea după o pauză de 1-3 săptămâni, în doză de 2-4 mg /zi, 1-3 zile/săptămână, timp de 2-3 săptămâni.

Este tratamentul de elecție pentru reducerea masei granulocitare totale în formele cronice, cu leucocite $> 30.000/\text{mm}^3$, la vârstnici, la pacienții cu supraveghere dificilă și la pacienții care nu vor beneficia de transplant de măduvă.

Remisiunea hematologică se obține în 70-80% cazuri, după 2-3 săptămâni de tratament și are o durată de luni sau ani.

Reacții adverse: mielodepresie (ce apare în 10% din cazuri), fibroză pulmonară, cardiacă, medulară, pigmentare melaniformă a tegumentelor, amenoree, sterilitate.

În caz de eșec se trece la altă variantă de citostatic:

3. Monochimioterapie, în doze de : Clorambucil 12 mg/zi, Mercaptopurină 2,5 mg/kgc/zi, Dibromomanitol 5-6 mg/kgc/zi, Tioguanină 3-4 mg/kgc/zi, sau

4. Polichimioterapie

Hidroxiuree+ Busulfan, sau Hidroxiuree + Mercaptopurină, sau Ciclofosamidă + Vincristină (Oncovin) + Aracitină + Prednison (schema COAP).

Indiferent de varianta de tratament citostatic aleasă, se recomandă profilaxia efectelor hiperuricemiei prin suplimentare cu alcalinizante, lichide pentru a obține o diureză de >2500 ml/zi și Allopurinol 600 mg/zi.

II. Transplantul de măduvă

1. *Grefa alogenică*- este singura terapie potențial curativă, ce permite obținerea inclusiv a remisiunii citogenetice. Ea permite implantarea de celule sușă hematopoietice, de la un donator compatibil, după eradicarea clonei leucemice prin citostatice sau iradiere corporală totală.

Se indică la pacienți tineri, cu vârsta <45 ani, cel mai bine în primul an de diagnostic și fără tratament anterior cu busulfan, mai ales dacă pacienții au răspuns anterior favorabil la tratament cu hidroxiuree și interferon.

Cauzele de mortalitate sunt: reacția grefă contra gazdă și infecțiile severe, inclusiv cu germeni oportuniști.

2. *Grefa autologă* constă în extragere de celule-sușă autologe din măduvă sau sânge periferic, prelevate în perioada de remisiune (obținută prin citostatice) și sub tratament cu factori de creștere (GM-CSF).

Se indică în caz de:

- pacienți în stadiul cronic, ce nu beneficiază de donatori compatibili
- pacienți în stadiul de transformare blastică
- pacienți cu risc înalt, cărora le oferă o șansă crescută de supraviețuire.

III. Imunoterapia

Interferonul alfa recominant acționează printr-un mecanism de acțiune încă incomplet înțeles. El ar exercita o acțiune directă, antiproliferativă, cât și indirectă.

Se administrează zilnic 3-5 MU/m²/zi sc, timp de 2-3 săptămâni; dacă încep semne de remisiune, se continuă cu doza de întreținere de 3 MU/m² de 2-3 ori/săptămână. timp de 6-12 luni. Dacă se obține remisiunea completă citogenetică, se poate continua timp de câțiva ani.

Asocierea de citostatice sau grefa autologă permite apariția mai rapidă, frecventă și de lungă durată a remisiunilor.

Administrarea de interferon permite obținerea unei remisiuni complete hematologice în 70% din cazuri și a unei remisiuni complete citogenetice în 56% cazuri.

Ca efecte adverse se notează: mialgii, cefalee, astenie, subfebrilitate, anorexie, greață. Pentru combaterea acestora se poate administra anterior Paracetamol.

IV. Îrădierea splinei cu doze modeste se indică în splenomegalii enorme, dureroase, rezistente la ciostatice.

V. Splenectomia este rareori indicată, având în vedere pericolul de trombocitemii cu tromboze și hemoragii secundare.

Se indică în caz de transformare blastică, plachetopenie cu sechestrație splenică importantă, unele forme rezistente la tratament, splenomegalie importantă, ruptură splenică.

VI. Leucafereza se indică în: număr mare de leucocite ($>500.000/\text{mm}^3$), însoțit de sindrom de hipervâscozitate, sarcină (care contraindică terapia cu citostatice), semne neurologice de compresiune, priapism.

Scor prognostic

Pentru stabilirea unui plan terapeutic, se recurge la evaluarea unor scoruri prognostice (scorul Sokal, scorul Kantarjian), care exprimă sintetic ca elemente de prognostic defavorabil: vârsta >60 ani, splenomegalie la > 10 cm sub rebord, prezența de blaști $>3\%$, bazofilie $> 7\%$, trombocitoză $> 700.000/\text{mm}^3$.

Faza de accelerație se stabilește pe baza următoarelor criterii:

- creșterea blaștilor și a promielocitelor în periferie $> 30\%$
- bazofilie $> 20\%$
- trombocitopenie $< 100.000/\text{mm}^3$
- evoluție citogenetică.

Planul optim pentru faza cronică este:

1. Pentru pacienți cu vârsta de 35-40 ani, ce au un donator compatibil, se recurge la grefă medulară alogenică.

2. Pentru pacienți cu vârsta de 35-55 ani, se recurge la :

- Interferon, eventual asociat cu Hidroxiuree și Aracitină timp de 6-12 luni
- dacă se obține răspuns citogenetic, tratamentul se continuă 3 ani
- dacă nu se obține răspuns și există donator compatibil, se recurge la alogrefă.

3. Pentru pacienți cu vârsta de 55-60 ani, fără donator compatibil:

- Interferon + Hidroxiuree , asociind eventual și Aracitină, timp de 6-12 luni
- în prezența răspunsului se continuă 3 ani, iar în caz de eșec se recurge la grefă autologă.

4. Pacienții cu vârsta >60 ani, beneficiază de Interferon și citostatice.

Pentru trombocitoză se poate folosi asociat tratamentul cu Thiotepea iv.

Planul optim pentru faza de accelerare:

- grefă medulară, dar cu răspuns inferior față de intervenția în faza cronică

- doze moderate de Citozin-arabinozidă (Cytosan, Alexan), Hidroxiuree și Interferon

- pentru splină mare, însoțită de complicații, se recomandă iradiere, sau splenectomie în iminența de ruptură

- este posibilă și indicația asocierii din acest moment a unui tratament specific pentru leucemia acută mieloblastică: Citozin-arabinozida, Daunorubicina, 6-Thioguanina (Lanvis).

Tratamentul optim pentru stadiul de transformare blastică constă în:

- Vincristina + Prednison în caz transformare de tip leucemie acută limfoblastică

- Aracitină + Antraciclina sau Mitoxantrona, sau Citozin-arabinozida, Daunorubicina, 6-Thioguanina în caz de transformare de tip leucemie acută mieloblastică.

Trombocitemia esențială

Definiție: trombocitemia esențială sau trombocitemia hemoragică este o afecțiune rară aparținând sindromului mieloproliferativ, întâlnită cu precădere la vârste cuprinse între 50 și 70 ani.

Este o boală mai puțin bine conturată decât celelalte afecțiuni aparținând acestui sindrom, în care proliferarea celulei stem pluripotente determină în special un număr crescut de trombocite și granulocite.

Diagnostic clinic

Simptomele și semnele pe care le prezintă pacienții sunt cel mai adesea consecința trombozelor frecvente și extinse, mai ales la nivelul vaselor mici:

- paretezii la nivelul extremităților (descrise ca usturime, arsură) și interpretate deseori ca și neuropatie diabetică
- gangrenă la nivelul degetelor
- aspectul caracteristic de eritromelalie: fenomene inflamatorii la nivelul falangelor distale ale picioarelor, care sunt exagerate de căldură și diminuate la rece
- hemoragii recurente : hematoame spontane, epistaxis, hemoragii digestive superioare, hematurie; aceste sângerări sunt explicate de deficitele calitative ale trombocitelor, și sunt atât de frecvente, încât boala mai este numită și trombocitemia hemoragică
- accidente trombotice repetate, atât în teritoriul arterial, cât și în cel venos; aceste accidente sunt mai frecvente la vârstnici, întrucât la producerea lor concură și modificările vasculare degenerative caracteristice

- sindromul Budd-Chiari sau tromboza venei hepatice.

Splenomegalia este constant prezentă și importantă mai ales la debutul bolii, dar diminuează treptat (autosplenectomie naturală, ca urmare a infarctelor repetate).

Se poate asocia hepatomegalie.

Diagnostic paraclinic:

- trombocitoză constant $>600.000/\text{mm}^3$, deseori $>1\text{mil}/\text{mm}^3$
- deseori leucocitoză, bazofilie
- cantitate de hemoglobină și masa eritrocitară normale
- creșterea ac.uric la 1/3 din cazuri
- LDH crește moderat
- hiperpotasemie, cu aritmii consecutive
- hiperagregabilitate trombocitară- la ADP, epinefrină, collagen și chiar spontană
- modificări ale receptorilor membranari trombocitari (glicoproteina Ib, IIb, IIIa) ce explică parțial sindromul hemoragipar din trombocitemie
- la nivel medular- hiperplazie megacariocitară; depozite normale de fier; absența fibrozei medulare sau prezența ei la 1/3 din măduvă, dar neînsoțită de splenomegalie sau tablou leuco-eritroblastic; absența cromozomului Philadelphia.

Durata de **evoluție** a bolii este variabilă, greu de apreciat; complicațiile trombotice sau hemoragice (induse chiar de un act de microchirurgie) pot fi fatale.

După o perioadă lungă de evoluție este posibilă dezvoltarea unei anemii feriprive severe, care în acest context poate fi o complicație gravă: hipoxia indusă de anemie stimulează măduva osoasă hiperplazică, cu creșterea numărului de trombocite la valori cu un risc trombogen deosebit.

În 8% din cazuri trombocitemia poate evolua spre osteomielofibroză.

Tot ca o complicație tardivă a bolii se descrie și transformarea posibilă (în 10% din cazuri) în leucemie acută (mieloblastică, monoblastică sau megacarioblastică).

Diagnostic diferențial cu:

1. Celelalte componente ale sindromului mieloproliferativ
2. Trombocitoze reactive altor condiții clinice, caracterizate prin:

- context etiologic (efort fizic, naștere, administrarea de epinefrină)

- număr de trombocite $\sim 800.000/\text{mm}^3$

- agregare trombocitară normală

- curba de distribuție a trombocitelor este normală și modificată în trombocitemia esențială

a) Trombocitoza fiziologică: efort fizic, naștere, administrarea de epinefrină

b) Stări de asplenism: postsplenectomie, atrofie splenică, tromboza de venă splenică

c) Boli inflamatorii și infecțioase: infecții acute, cronice, colagenoze, sarcoidoza, ciroza hepatică, reumatism articular acut

d) Neoplazii: carcinoame, limfoame, boala Hodgkin

e) Diverse: după traumatisme și intervenții chirurgicale, sindrom nefrotic, chisturi renale, boala Cushing, administrare de vinblastină/vincristină.

Tratament

1. Reducerea sindromului de hipervâscozitate cu:

- Busulfan 2-6 mg/zi

- Hidroxiuree 1-3 g/zi, cu efecte secundare mai mici decât primul

- Anagrelide (Agrylin) 1,5-2,5 mg de 4 ori/zi

- Fosfor radioactiv 0,5-1 mCi/10 kgc

- Interferon-alfa se indică în special în cazul rezistenței la primele, sau în caz de număr mare de trombocite de la debut ($>2\text{mil}/\text{mm}^3$).

Momentul inițierii tratamentului nu este standardizat, ci trebuie bine cântărit și reprezintă o urgență doar dacă există accidente hemoragice sau trombotice în antecedente.

2. Tratamentul complicațiilor trombotice:

- apreciere a riscului, cu administrare de anticoagulante sub strictă supraveghere (heparină, continuând apoi cu antivitamină K)

- în caz de microtromboze: acid acetilsalicilic; dacă există și antecedente hemoragice aspirina este strict contraindicată și se recomandă cu prudență Ticlid.

3. *Tratamentul complicațiilor hemoragice:*

- sistarea administrării de antiagregante plachetare
- transfuzie de concentrate plachetare
- trombocitaferază pentru reducerea numărului de trombocite
- hidroxiuree 2-4 g/zi, 3-4 zile, apoi ajustare în funcție de valorile hemogramei.

Osteomielifibroza

Definiție: osteomielifibroza sau mieloscleroza reprezintă o osificare progresivă a spațiului medular, indusă de proliferare reticulară și fibroblastică în dauna țesutului mieloblastic.

Ea poate fi de natură :

1. **Idiopatică** (boală încadrată în sindroamele mieloproliferative, numită și mielofibroza idiopatică, metaplazia mieloidă cu mieloscleroză, metaplazia mieloidă agnogenică, sau splenomegalia mieloidă cu mielofibroză)

2. **Secundară** uneia dintre următoarele afecțiuni:

- hemopatii maligne: boala Hodgkin, mielom multiplu
- neoplazii: prostatice, pulmonare, gastrice, pancreatice
- tezurismoze: boala Gaucher
- osteopetroza
- boala Paget
- afectare medulară prin agenți fizici (iradiere), agenți chimici (mielosupresive, estrogeni, solveni organici), infecții (lues, TBC).

În metaplazia mieloidă cu mielofibroză, din celula stem multipotentă derivă o clonă neoplazică, ce determină proliferarea fibrelor de reticulină, a fibroblaștilor, și a celulelor hematopoietice.

Cercetări recente au arătat că proliferarea neoplazică induce mai ales formarea de megacariocite anormale, generatoare de factori stimulatori ai fibroblaștilor. Prin proliferarea fibroblaștilor este indusă mielofibroza, iar impregnarea cu calciu a fibrelor de reticulină va duce la un proces de formare de țesut osos, cu osificarea, invadarea și dislocarea spațiului medular și generare a osteomielofibrozei.

În splină și ficat se produce o proliferare hematopoietică, numită și metaplazie mieloidă (metaplazia reprezintă proliferarea unui tip celular în alt spațiu decât cel de origine). Ficatul și splina se măresc foarte mult prin apariția în interiorul lor a focarelor de eritropoieză extramedulară.

Diagnostic clinic:

Vârsta predilectă de apariție între 40-70 ani.

Pacienții pot fi asimptomatici, descoperiți întâmplător prin splenomegalie sau hemogramă efectuată într-un context diferit, sau prezintă : febră, artralгии, dureri osoase spontane și la palpare, transpirații nocturne, colică nefretică sau atac de gută (consecutiv hiperglicemiei), semne ale sindromului anemic (în special cardiovascular), anorexie, scădere ponderală până la cașexie.

Examen obiectiv:

Cele mai importante elemente obiective sunt :

1. Splenomegalie marcată, ce apare precoce, este dură, netedă, nedureroasă și apare la 90% dintre bolnavi. La unii pacienți splina este moderat mărită, dar (caracteristic pentru această afecțiune) este enormă, cu aspect tumoral generând efecte compresive (sațietate precoce, senzații de plenitudine postprandială)

2. Hepatomegalie moderată sau importantă, dură, uneori sensibilă, prezentă la >50% din cazuri.

Alte elemente posibile sunt : paloarea cu tentă gălbuie, circulația colaterală abdominală, icter și ascită în cantitate moderată secundare hipertensiunii portale, purpură peteșială sau echimotică, adenopatia (1/3 cazuri).

Diagnostic paraclinic:

Hemograma arată o anemie moderată normocromă normocitară, cu reticulocitoză de 5-10% (consecință a eritropoiezei extramedulare).

Numărul de leucocite variază (normal, crescut sau scăzut).

Numărul de trombocite poate fi inițial crescut, dar ulterior scade progresiv (împreună cu deficitul calitativ al trombocitelor induce alungirea timpului de sângerare).

Frotiul de sânge este caracteristic:

- hematii cu anizocitoză, poikilocitoză marcată, ovalocitoză și dacriocitoză (hematii "în picătură" sau "în lacrimă"); apar de asemenea eritroblaști policromatofili și oxifili, din focarele de eritropoieză extramedulară

- formula leucocitală prezintă bazofilie, și este deviată la stânga, cu prezența de precursori granulocitari; acest aspect leuco-eritroblastic caracteristic asociază eritroblaști circulanți, alături de precursori granulocitari (până la mieloblaști)

- macro și megalotrombocite palide, degranulate, împreună cu megacariocite mici atipice și nuclee libere de megacariocite (provenind tot din focarele eritropoietice extramedulare).

Măduva osoasă este inițial hiper celulară, cu un număr mare de eritroblaști, granulocite, megacariocite și fibroblaști (panmieloză).

În evoluție se constată hipoplazie medulară, în care măduva osoasă este dislocată de fibre de reticulină, collagen și fibroblaști, existând mici zone reziduale de hematopoieză normală. În acest stadiu se notează și îngroșarea zonei corticale osoase, ceea ce face ca puncția sternală să fie deseori "albă", impunând biopsia de măduvă din creasta iliacă.

Modificări biochimice:

- hiperglicemie >10 mg%

- fosfataza alcalină serică crescută (corelat cu hemato-
poieza hepatică)

- fosfataza alcalină leucocitară frecvent crescută, rareori
normală sau scăzută

- crește vitamina B12 și transcobalaminele

- pot apărea crioglobuline și proteine monoclonale.

Radiografia osoasă: arată creșterea densității osoase (osteoscleroză) în 50% din cazuri. Un alt aspect sugestiv "în miez de pâine" se descrie în epifiza humerală sau în oasele bazinului.

Puncția biopsie splenică și /sau hepatică evidențiază metaplazia mieloidă (prezența celor 3 linii hematopoietice cu toate treptele de maturare) și hiperplazie fibroblastică; puncția se va efectua cu mari precauții având în vedere riscul crescut de sângerare.

Scintigrafia evidențiază focarele de hematopoieză extramedulară.

Cele mai utile diagnosticului pozitiv sunt: splenomegalia gigantă, aspectul caracteristic al frotiului periferic și al măduvei osoase.

Pentru diagnosticul pozitiv al bolii, s-au formulat câteva criterii de către Grupul de Studiu al Polycitemiei Vera:

- mielofibroză ce cuprinde peste 1/3 din aria de secțiune a biopsiei osteomedulare

- aspect de eritroblasto-mielemie pe frotiul periferic

- splenomegalie

- lipsa criteriilor de diagnostic pentru alte sindroame mieloproliferative și excluderea bolilor sistemice cu mielofibroză reactivă.

Diagnostic diferențial:

1. Celelalte afecțiuni ale sindromului mieloproliferativ cronic

2. Metaplazia mieloidă cu mieloscleroză secundară
3. Reacții leucemoide
4. Alte boli cu splenomegalie și anemie: leucemia limfatică cronică, limfomul primar splenic, splenomegalia congestivă, unele parazitoze (leishmanioza și schistosomiaza).

Complicații:

1. Hemoragice prin trombopenie și deficit trombocitar calitativ
2. Infecțioase prin leucopenie
3. Hiperglicemie masivă cu insuficiență renală acută
4. Hipertensiune portală determinată de hepatosplenomegalie, eventual tromboza venei hepatice sau splenice; deseori complicată cu hemoragie digestivă superioară, agravată de trombocitopenie
5. Complicații cardiace secundare anemiei și hipervolemiei; ischemia miocardică asociată (posibilă la vârsta înaintată a pacienților) poate precipita insuficiența cardiacă, care este una dintre cauzele majore de deces.
6. Amiloidoza
7. Tumori ale țesutului hematopoietic (mezenterice, retroperitoneale, ileocecale, intrarahidiene, pleurale
8. Transformarea în leucemie acută (mieloblastică sau megacarioblastică) este posibilă în 20% din cazuri și favorizată de tratamentul cu citostatice și de iradiere.

Evoluția este foarte variabilă. În medie se consideră că perioada asimptomatică durează 10-15 ani, iar supraviețuirea din momentul diagnosticului este în medie de 5 ani, dar posibil și mai lungă în unele cazuri.

Dintre factorii de prognostic pozitiv se enumeră: absența simptomelor și a hepatomegaliei, lipsa anemiei sau a trombocitopeniei importante.

Prezența simptomelor, a modificărilor importante în hemogramă, precum și a complicațiilor induc un prognostic negativ.

Tratament:

Având în vedere lipsa tratamentului specific și toleranța bună, deseori nu se recomandă inițial nici o medicație; în plus, agresiunea terapeutică poate influența negativ evoluția.

I. În stadiul mieloproliferativ se recomandă tratamentul splenomegaliei de tip tumoral prin:

1. Chimioterapie în doze mici: Busulfan 2 mg/zi sau Hidroxiuree 1 g/zi

2. Radioterapie pentru diminuarea volumului splenic: 15-100 R de 3 ori/săptămână până la maxim 650 R

3. Splenectomie în caz de: splenomegalie cu infarcte multiple, splenomegalie gigantă cu hipertensiune portală, hipersplenism cu trombopenie majoră sau anemie severă determinată de sechestrația splenică, hemoliză severă.

Splenectomia are riscuri legate de: aplazia posibilă în caz de hematopoieză splenică pură, infecții severe și accidente tromboembolice secundare trombocitozei reactive.

II. În stadiul de insuficiență medulară pacienții beneficiază în plus de:

1. Transfuzii de masă eritrocitară (cu prudență, având în vedere riscul de hemocromatoză)

2. Corticosteroizii au indicații speciale în caz de hipersplenism și asocierea hemolizei; permit uneori ameliorarea hematopoiezei

3. Androgenii de sinteză stimulează focarele de hematopoieză din splină, măduvă și ganglioni: Metiltestosteron 150-200 mg/zi, Oximetolon 2-4 mg/zi, Fluoximesteron 10-20 mg/zi.

III. Stadiul de transformare blastică beneficiază de tratamentul leucemiei acute mieloblastice

IV. Tratamentul adjuvant

1. Hidratare, alcalinizante și Allopurinol pentru a preveni complicațiile hiperuricemiei
2. Substituție cu fier sau acid folic în caz de carență asociată
3. Chelatori ai fierului (Desferoxamină) în caz de hemosideroză după transfuzii repetate
4. Tratament energetic al infecțiilor.

CAPITOLUL XII

Limfoame maligne

Definiție: limfoamele maligne sunt tumori ale celulelor sistemului imun în care proliferarea neoplazică interesează celule limfoide care au suferit o mutație oncogenă.

Limfoamele pot avea diverse localizări, iar la debut nu prezintă tablou de tip leucemic, dar în evoluție pot deversa celule în sângele periferic (se leucemizează).

Există două forme majore de limfoame maligne: boala Hodgkin și limfoamele nehodgkinene, acestea din urmă fiind de trei ori mai frecvente.

Boala Hodgkin

Definiție: boala Hodgkin este o neoplazie a țesutului limfoid, caracterizată clinic prin macropoliadenopatie febrilă, iar histologic prin prezența celulei Sternberg-Reed, delimitată de un infiltrat limfoid polimorf și variabil. Incidența bolii este de ~3/100.000 locuitori.

Etiologia bolii este încă necunoscută, dar se afirmă existența unor **factori de risc**:

1. Prezența susceptibilității genetice, legată de unele antigene (HLA B8)

2. Prezența unui cariotip cromozomial anormal la 50% dintre pacienți

3. Posibila implicare a virusului Epstein-Barr în apariția bolii Hodgkin, cu argumente:

- epidemiologice: prezența mononucleozei infecțioase în antecedentele pacienților cu boala Hodgkin, "explozii" de boala Hodgkin în colectivități închise (școlare, familiale)

- argumente morfologice: există o mare asemănare morfologică între celula Hodgkin, precursora a celulei Sternberg-Reed, și celulele atipice din mononucleoza infecțioasă
- argumente imunologice: deprimarea imunității celulare în ambele boli

4. Expunere la unii factori profesionali: substanțe chimice, praf de lemn.

Diagnostic clinic

Spre deosebire de limfoamele ne Hodgkiniene, sunt afectați mai des tinerii, cu frecvența maximă la 15-22 ani și 40-50 ani și fiind posibil chiar debutul din copilărie.

Boala Hodgkin se manifestă inițial într-o formă localizată, cu posibila afectare ulterioară a altor organe.

Debutul este cel mai frecvent ganglionar, de obicei laterocervical stâng, supraclavicular, sau bipolar (cervico-axilar, cervico-mediastinal). Ganglionii au consistență mărită, sunt nedureroși, asimetrici, au dimensiuni medii sau mari și deformează regiunea respectivă. Au tendință la generalizare ordonată, axială, spre deosebire de limfoamele ne Hodgkiniene care evoluează centrifug.

În cazul dezvoltării inițiale a adenopatiilor abdominale, primii ganglioni afectați sunt de regulă cei paraaortici, mezenterici și din hilul hepatic sau splenic. Un semn rar dar sugestiv este "semnul durerii ganglionare precoce" la ingestia de alcool.

Afectarea inițială extraganglionară are cel mai frecvent localizare splenică, hepatică, pleurală, pericardică sau medulară.

Semnele generale de însoțire, ce exprimă evolutivitatea bolii, pot fi prezente chiar de la începutul bolii:

- febra ridicată 38-39 C, cu durata de câteva săptămâni, urmată de perioade de afebrilitate- febra cu caracter ondulant (Pel-Ebstein), sau subfebrilitate

- scădere ponderală nejustificată (cu până la 10% în 6 luni), transpirații nocturne profuze, prurit.

Febra și transpirațiile apar de la debutul bolii mai ales la pacienții vârstnici.

Alte manifestări clinice mai rare sunt: dureri toracice, dispnee, tuse în chinte, sindromul de venă cavă superioară, dureri osoase, osteoartrita hipertrofică, cefalee, manifestări neurologice severe, tulburări de vedere (în cazul diseminării intracraniene), tulburări de tranzit, perforații, sindrom subocluziv. Sunt posibile (rar) localizări tiroidiene, amigdalene, cutanate.

În evoluție sunt afectate noi teritorii (ganglionare sau viscerale), puseele evolutive fiind întrerupte de perioade de remisiune spontană sau terapeutică.

Căile de extensie sunt:

- invazie ganglionară prin contiguitate din aproape în aproape
- prin canalul toracic retrograd de la ganglionii supraclaviculari la cei paraaortici
- cale hematogenă – la nivel hepatic, splenic, medular
- parenchimul pulmonar poate fi invadat prin însămânțare directă din ganglionii hilari sau mediastinali.

În stadiile finale pacienții devin cașectici, prezentând asocierea unui sindrom anemic și infecțios.

Afectarea splenică este posibilă și fără mărirea volumului său. Implicarea splenică este prezentă mai ales în cazul adenopatiilor de ambele părți ale diafragmului, în prezența simptomelor generale și în cazul modificărilor histologice cu celularitate mixtă și depleție limfocitară.

Afectarea hepatică precoce este mai rară, apărând în aceleași condiții ca splenomegalia.

Diagnostic paraclinic***Sânge periferic:***

- anemie normocromă normocitară, moderată, de tip inflamator
- leucocitoză moderată cu deviere la stânga, ce dispare după tratament; în formula leucocitară: neutrofilie, limfocitopenie $< 1000/\text{mm}^3$ în formele severe de boală; eozinofilia apare rareori, mai ales în cazurile ce prezintă clinic prurit; posibilă monocitoză
- trombocitoză moderată $400.000-500.000/\text{mm}^3$
- VSH crescută la majoritatea pacienților este considerată cea mai comodă modalitate de urmărire a evoluției bolii, cu rezerva că există totuși forme cu activitate ganglionară și extraganglionară în care VSH este normală
- prezența proteinei C reactive
- cresc alfa2 și gama globulinele
- cresc nivelul seric al cuprului, calciului, acidului lactic, fosfatazei alcaline, lizozimului, lacticdehidrogenazei
- deprimarea imunității celulare (cu creșterea numărului de celule supresoare și scăderea numărului de celule helper), caracterizată prin test cutanat la tuberculină negativ, inversiunea raportului T4/T8, răspuns modificat la fitohemaglutinină.

Biopsia ganglionară

Diagnosticul de certitudine al bolii Hodgkin este oferit doar de examenul histopatologic, cu multiple secțiuni din organul afectat- care este cel mai des ganglionul.

Se consideră în general că trebuie examinată biptic orice adenopatie dură, rotundă, cu dimensiune peste 1 cm, nelegată în mod evident de o infecție recentă și care persistă mai mult de 4-6 săptămâni.

Diagnosticul nu se poate pune pe simpla puncție ganglionară, ci sunt necesare deseori multiple secțiuni din tot

ganglionul excizat, întrucât celula Sternberg-Reed este foarte rară pe secțiuni.

Imaginea patognomonică este evidențierea granulomului caracteristic în care este prezentă celula Sternberg-Reed.

Originea acestei celule derivă probabil din limfocitul T sau B și rareori din monocit, în funcție de variatele subtipuri de boală. Celula Sternberg-Reed exprimă antigene prezente în limfocite în repaus sau activate (CD30, CD15, CD70, HLA-DR, Ki-27, CD40, CD25), de asemenea markeri pentru seria granulocitară (CD15), sau antigene comune pentru toată seria leucocitară (CD45).

Celula Sternberg-Reed are o talie mare (15-25 microni), nucleu bi- sau trilobat, iar nucleolii sunt foarte bine vizibili, fiind numiți și "ochi de bufniță".

La periferia granulomului, înconjurând aceste celule caracteristice, se descriu celule normale reactive: limfocite, plasmocite, fibroblaști, eozinofile.

Din punct de vedere histopatologic se descriu patru forme clasice (Clasificarea Rye, 1966):

1. Forma cu predominanță limfocitară

- predomină limfocite cu aspect morfologic normal, rare celule Sternberg-Reed

2. Forma cu scleroză nodulară

- noduli limfoizi separați prin benzi de collagen

3. Forma cu celularitate mixtă

- numeroase celule Sternberg-Reed, pe un fond celular pestriț: limfocite, eozinofile, plasmocite, neutrofile, histiomonocite, fibroblaști

4. Forma cu depleție limfocitară

- numeroase celule Sternberg-Reed, uneori cu aspecte bizare, foarte puține limfocite, rare eozinofile, plasmocite, fibroblaști.

Pentru diagnosticul extensiei mai sunt necesare:

1. Exploarea funcției renale, hepatice, tiroidiene

2. Examenul măduvei osoase- puncție, biopsie
3. Ecografie abdominală- pentru evidențierea ganglionilor paraaortici și iliaci
4. Limfografie bipedală
5. Computer-tomografie (CT) cervicală, mediastinală, abdominală, pelvină
6. Radiografie toracică
7. Radiografii osoase (centrate pe zonele dureroase),
8. Scintigrafie osoasă (în funcție de datele clinice, radiologice, creștere a fosfatazei alcaline, calcemiei), scintigrafie hepato-splenică
9. Rezonanța magnetică nucleară (RMN)- permite, ca și examenul CT, date suplimentare cu privire la aprecierea masei tumorale, sau evidențiere de mase tumorale ce nu pot fi decelate la un examen obișnuit
10. Laparatomie, eventual cu splenectomie dacă este necesară stabilirea cu certitudine a localizărilor subdiafragmatice pentru conduita terapeutică.

Diagnostic stadial

Vechea clasificare de la Ann Arbor, folosită din 1971, era un sistem de stadializare în esență anatomic, ce permitea delimitarea acelor pacienți la care indicația cea mai bună o reprezenta iradierea sau chimioterapia.

Actuala stadializare, foarte apropiată de aceasta, se bazează pe noile metode de investigare a pacientului (CT, RMN) ce permit aprecierea cu mare fidelitate a mărimii tumorilor.

Conform Coferinței de la Cot Swolds, 1989, stadializarea bolii Hodgkin cuprinde în prezent:

Stadiul I

- afectarea unui singur ganglion sau a unei singure structuri limfoide

Stadiul II

- afectarea a doi sau mai mulți ganglioni de aceeași parte a diafragmului (mediastinul este considerat o singură

localizare, iar ganglionii hilari sunt considerați bilateral, două localizări)

- numărul de localizări anatomice admise sunt indicate printr-o subscripție numerică

Stadiul III

- afectarea ganglionilor sau a structurilor limfoide de ambele părți ale diafragmului

III 1 – cu sau fără afectare splenică, biliară, celiacă, sau a ganglionilor portali

III 2 – cu afectarea ganglionilor paraaortici, iliaci, mezenterici

Stadiul IV

- afectarea ganglionilor sau a structurilor limfoide de ambele părți ale diafragmului, cu determinare obligatorie extraganglionară (măduvă osoasă, ficat, mutiple metastaze pulmonare)
- afectarea unuia sau a două organe nelimfoide: ficat, măduvă osoasă, pleură, pericard.

Fiecare acest stadiu se subîmparte în:

- forma A - cu absența semnelor generale de boală
- forma B - cu febră, transpirații profuze, scădere ponderală, astenie.

Semne biologice de evolutivitate: creșterea VSH, anemie, creșterea fosfatazei alcaline serice, a fibrinogenului și alfa2 globulinelor.

Complicații

1. Sindrom anemic
2. Sindrom infecțios
3. Fenomene compresive - de exemplu sindrom mediastinal
4. Insuficiență respiratorie
5. Insuficiență hepatică
6. Dezvoltarea unui al doilea cancer în urma tratamentului intensiv: leucemie acută mieloblastică, sindrom mielodisplazic, limfom nehodgkinian, neoplasm solid

(mai ales melanom, cancer mamar, pulmonar, tiroidian, gastric, laringian, cerebral)

Evoluția naturală a bolii depinde de tipul histopatologic:

- forma cu predominanță limfocitară apare mai ales la tineri, de sex masculin, cu forma de boală tip A, strict localizată
- forma cu scleroză nodulară este mai frecventă la adolescenți și adulți tineri cu forme localizate de boală, și mai ales la femei tinere cu mase mediastinale mari
- forma cu celularitate mixtă are o frecvență egală la toate grupele de vârstă, cu ușoară preponderență la sexul masculin
- forma cu depleție limfocitară apare mai ales la vârstnici, însoțindu-se de manifestări de tip B și de diseminări precoce.

Primele două forme au cea mai bună evoluție, chiar în lipsa tratamentului și sunt potențial vindecabile prin radioterapie. Indiferent de tipul histologic însă, pacienții tratați cu citostatice au o durată mai mare de supraviețuire.

Indici de prognostic nefavorabil pentru stadiile tardive de boală sunt:

- vârsta > 45 ani
- asocierea cu manifestări de boală de tip B
- mediastin lărgit cu peste 45 % din diametrul toracic
- prezența afectărilor extraganglionare multiple (hepatice, medulare, pleurale)
- VSH cu valori mari, anemie, creșterea LDH
- creștere a CD3 și a receptorului solubil pentru IL-2.

Diagnostic diferențial

1. Cu alte neoplazii

- limfoame ne Hodgkiniene
- cancer hepatic, splenic, tiroidian, nazofaringian
- alte cancere solide cu metastaze ganglionare (mai ales carcinom gastric, mamar sau bronhopulmonar)

2. Cu afecțiuni infecțioase virale, bacteriene sau parazitare, mai ales: tuberculoza, mononucleoza infecțioasă, infecții cu citomegalovirus, cu HIV, toxoplasmoza, histoplasmoza, mediastinita reactivă

3. Colagenoze

4. Sarcoidoza.

Tratament

Se bazează pe radioterapie, polichimioterapie, sau asocierea lor, în funcție de stadiul bolii. Stabilirea schemei terapeutice optime permite ameliorări spectaculoase, cu remisuni de lungă durată la 3/4 dintre pacienți.

I. În stadiile precoce I și II tratamentul constă de regulă în **radioterapie**. Aceasta este considerată terapia de elecție a afectărilor ganglionare, impunând unele condiții tehnice obligatorii: tratament de stimulare preiradiere, folosire de megalovoltaje, câpuri largi de iradiere ("în manta"- pentru localizări mediastinale, "în Y inversat"- pe câmp lombosplenic și pediculii iliacelor primitive) cu protejare cardio-pulmonară, administrare de doze tumoricide.

Afectarea splinei indică radioterapie și iradierea profilactică supradiafragmatică.

În caz de iradiere este necesar control hematologic săptămânal, cu sistarea iradierii în caz de leucopenie $< 2000/\text{mm}^3$ sau trombocitopenie $< 50.000/\text{mm}^3$.

Efectele secundare ale iradierii sunt:

- acute și subacute: depresie medulară, astenie, greață și vărsături, alopecie, disfagie, xerostomie (prin iradiere parotidiană), pericardită, pneumonie de iradiere, infarct miocardic
- cronice: fibroza pulmonară, pericardita constrictivă, tulburări de creștere la copii, hipogonadism, hipotiroidism, mielită, malignizări.

Iradierea se poate asocia la chimioterapie în stadiile I și II, cu diminuarea riscului de recădere, dar pentru mulți pacienți

aceasta reprezintă o solicitare majoră din punct de vedere al riscurilor.

În funcție de răspunsul la radioterapie al bolnavilor din stadiul III A aceștia pot fi împărțiți în:

- grupe cu prognostic bun – în care boala este limitată la partea superioară a abdomenului: splină, ganglioni splenici, celiaci sau portali
- grupe cu prognostic rezervat – în care este afectată și partea inferioară a abdomenului: ganglioni paraaortici, iliaci, mezenterici.

Din stadiul III B iradierea devine inefficientă.

În stadiile III B și IV este indicată asocierea radioterapiei la chimioterapie în caz de afectare mediastinală masivă sau de localizări ganglionare/ extraganglionare care nu au răspuns favorabil la administrare de citostatice.

II. Chimioterapia

Se poate indica în stadiile precoce de boală (dacă iradierea nu este posibilă sau a eșuat), dar se administrează de elecție în stadiile tardive (III B și IV).

Deși în stadiile I și II există riscuri mari în caz de asociere a radioterapiei cu citostaticele, la bolnavi din stadiul II B supuși iradierii s-au obținut rezultate bune la administrare simultană de Vinblastin, Bleomicină și Metotrexat.

Pentru pacienții în stadiul III A cele mai bune rezultate s-au obținut cu polichimioterapie, deși se pot obține ameliorări și în caz de radioterapie sau tratament combinat.

Există numeroase scheme de tratament citostatic, ce pot induce remisiuni la 70-90% din pacienți, dar la 30% dintre aceștia se produc ulterior recăderi, astfel încât perioade lungi de remisiune (în medie de 7 ani) se descriu la 50-60% din cazuri.

Chimioterapicele au avantajul că acționează asupra tuturor sediilor, inducând o ameliorare rapidă a semnelor de evolutivitate și diminuând afectarea ganglionară și viscerală.

Alegerea unei scheme terapeutice depinde de:

1. *Efecte adverse :*

- aplazia medulară- cel mai des cu risc de sindrom infecțios; pentru prevenție se efectuează controale hematologice periodice, reducând doza sau sistând complet citostaticul în caz de pancitopenie; la pacienții cu hemograma modificată sau în forme severe de boală, cu afectare aproape sigură la nivelul măduvei osoase, se vor evita acei derivați cu toxicitate importantă medulară (de ex. derivați de nitrozouree)
- transformare leucemică sau neoplazică
- infertilitate
- toxicitatea proprie fiecărui drog- grețuri și vărsături la numeroase preparate; ileus dinamic la oncovin, cardiomiopatie la doxorubicină

2. *Toleranța individuală a fiecărui pacient.*

Redăm câteva dintre cele mai folosite scheme de administrare:

1. Schema MOPP

- M (meclorețamina, nitrogen mustard) 6 mg/m^2 iv- ziua I
- O (Oncovin, vincristin) $1,4 \text{ mg/m}^2$ iv- ziua I
- P (procarbazina, Natulan) 100 mg/m^2 po- zilele 1-14
- P (prednison) 40 mg/m^2 po- zilele 1-14.

2. Schema CVPP

- C (Clorambucil, Leukeran) 6 mg/m^2 po- zilele 1-14
- V (vinblastin) 6 mg/m^2 iv- ziua 1 și 7
- P (procarbazina)- 100 mg/m^2 po – zilele 1-14
- P (prednison)- 40 mg/m^2 po zilele 1-14

3. Schema ABVD

- A (Adriamicina, Doxorubicina) 25 mg/m^2 iv- zilele 1 și 15
- B (Bleomicina) 10 mg/m^2 iv- zilele 1 și 15
- V (Vinblastina) 6 mg/m^2 iv- zilele 1 și 15
- D (Dacarbazina) 375 mg/m^2 iv- zilele 1 și 15.

4. Schema MVPP

5. Schema MOPP/ABV

În marea majoritate a cazurilor se administrează 6 cicluri de citostatice, dar la 15-20% dintre pacienți este necesară o durată mai mare a tratamentului. Sistarea chimioterapiei se indică în caz de normalizare clinică și lipsă de evolutivitate biologică. În general nu se continuă cu tratament de întreținere, care nu prelungește durata remisiunii, ci crește riscul unei leucemii acute non-limfocitare.

La ~ 1/3 dintre pacienți se poate produce recăderea bolii. În funcție de răspunsul inițial la tratament, pacienții se împart în:

- un grup cu prima remisiune completă > 12 luni; la aceștia se reia cura MOPP, care se va indica și în continuare
- un grup cu prima remisiune completă < 12 luni; la aceștia se reia inițial cura MOPP, apoi orice schemă de tratament (CVPP, ABVD)
- un grup la care nu s-a obținut de loc remisiune sub chimioterapie; la aceștia se poate încerca "radioterapia de salvare", pe câmpuri extinse.

III. Transplantul medular (autolog sau alogenic) se poate asocia cu doze mari de citostatice, eventual cu iradiere limfoidă totală, în caz de forme refractare la dozele convenționale de chimioterapice.

IV. Laparatomia exploratorie și splenectomia au o importanță mult mai mică în prezent, permițând o evaluare corectă lezională subdiafragmatică și eliminarea tuturor focarelor splenice. Se realizează în caz de :

- indicație de radioterapie (stadiul I), dacă există suspiciunea de adenopatie subdiafragmatică ce necesită bilanț preterapeutic
- diagnosticul recăderilor cu însămânțări subfrenice
- reevaluare în caz de lipsa rezultatului la chimioterapie.

Limfoamele maligne nonhodgkiniene (LMNH)

Definiție: limfoamele maligne nonhodgkiniene reprezintă tumori maligne ale sistemului imun, cu localizare în diverse țesuturi, induse de proliferarea monoclonală a limfocitelor B sau T, sau a precursorilor acestora.

Limfoamele nehodgkiniene sunt de 3 ori mai frecvente decât boala Hodgkin, ocupând locul al 4-lea ca frecvență la bolnavii tineri cu neoplazii. În ultimii ani s-a constatat o creștere a incidenței în paralel cu numărul de cazuri de SIDA.

Etiologie: deși nu s-a identificat până în prezent o cauză specifică de boală, limfoamele nehodgkiniene se asociază frecvent cu:

1. Boli imunologice:

- afecțiuni cu deficit imun congenital - sindrom Klinefelter, Wiscott-Aldrich; riscul de limfom este de 3-4 ori mai mare la persoanele ce au rude cu limfoame sau alte neoplazii hematologice
- afecțiuni cu deficit imun câștigat- infecții virale (HIV, virusul Epstein-Barr care se asociază cu limfomul Burkitt, retrovirusul HTLV-1 cu limfomul leucemic cu celule T al adultului), infecția cronică cu virusul hepatitei C, hipogamaglobulinemia dobândită
- afecțiuni autoimune: sindrom Sjogren, sprue netropical, poliartrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic.
- stimularea antigenică cronică din boli inflamatorii intestinale.

2. Factori de mediu:

- tratamente cu antibiotice, analgezice, imunosupresoare, fenitoin
- expunere la ierbicide, pesticide, diluanți, praf de lemn, vopsele pentru păr
- expunere la soare, iradierea.

Diagnostic clinic

Debutul bolii poate fi:

1. Cu adenopatie- ce debutează de obicei cervical și apoi se extinde axilar, mediastinal, inghinal, mezenteric, cu afectare posibilă a oricărei stații ganglionare. Adenopatia este unică sau multiplă, asimetrică, dură, dureroasă, aderentă, uneori cu fenomene compresive sau cu fenomene inflamatorii asociate, putând ulceră și fistuliza în evoluție.

2. Extraganglionar- sub formă de limfoame gastrointestinale primitive (cel mai frecvent gastrice, mai rar intestinale, sau de colon), limfoame hepatice, splenice, osoase, cutanate, pulmonare, tiroidine, cerebrale, ovariene, testiculare, prostatice, urinare, mamare.

Din punct de vedere al evoluției se descriu două forme clinice principale:

1. **Limfoame cu malignitate redusă**, ce apar în principal la vârstnici, cu stare generală bună, prezintă adenopatie, splenomegalie și au evoluție lentă.

2. **Limfoame cu malignitate crescută**, ce apar mai ales la tineri; prezintă adenopatie cu creștere rapidă, însoțite de fenomene compresive și reacție inflamatorie, afectare extraganglionară, stare generală alterată (febră, transpirații, inapetență, scădere ponderală), evoluție rapidă.

Diagnostic paraclinic

1. **În sângele periferic**- modificări necaracteristice: creșterea VSH, anemie hipocromă de tip inflamator sau anemie hemolitică, trombocitopenie, aspect leucemic în stadii tardive.

2. Confirmarea diagnosticului este realizată prin **biopsia ganglionară** sau a țesutului afectat și **examen histopatologic**, care precizează:

- celula malignă proliferantă: limfocit B (ce are unul dintre aspectele funcționale: de celulă limfoidă mică, limfoblast, imunoblast sau plasmocit secretant de Ig) sau limfocit T, fiecare dintre ele putând fi recunoscută prin markeri proprii imunologici

- aspectul proliferării: foliculară sau difuză.

Cele mai multe limfoame ne Hodgkiniene sunt determinate de proliferări ale limfocitelor B și mai puține ale limfocitelor T. Dintre acestea din urmă predomină forma agresivă cu celule mari de tip limfoblastic.

Au existat foarte numeroase clasificări ale limfoamelor ne Hodgkinine folosite pe plan internațional, în prezent fiind acceptată o "Schemă de lucru" (Working Formulation) adoptată la Stanford în 1980:

Clasificarea histologică a limfoamelor ne Hodgkiniene

I. Limfoame cu malignitate redusă (evoluție benignă)

- A. Limfomul difuz cu celule mici neclivate (bine diferențiate)
- B. Limfom folicular cu celule mici clivate (puțin diferențiate)
- C. Limfom folicular mixt cu celule mici clivate și celule mari

II. Limfoame cu malignitate intermediară

- D. Limfom folicular cu celule mari (asemănătoare cu monocitele)
- E. Limfom difuz cu celule mici clivate (puțin diferențiate)
- F. Limfom difuz mixt (cu celule mici și celule mari)
- G. Limfom difuz cu celule mari (difuz histiocitar)

III. Limfoame cu malignitate mare (evoluție severă)

- H. Imunoblastic - cu celule mari, imunoblastice (plasmocitoide, celule clare, polimorfe, epitelioid)

I. Limfoblastic- cu nucleii răsuciți sau nerăsuciți

J. Limfom Burkitt cu celule mici neclivate.

În această schemă nu a fost inclus limfomul pur histiocitar, în care proliferază celula monocitară-macrofagică (histiocitară), ce are un aspect particular de eritrofagocitoză.

3. Investigații ce urmăresc evidențierea extensiei bolii, necesare stadializării clinice:

- a. Examine esențiale: hemoleucograma, examenul biptic (deja prezentate), probe funcționale hepatice, renale, fosfataza alcalină serică, radioscopie și radiografie toracică, tomografie

computerizată abdomino-pelvină, examenul măduvei osoase (infiltrația neoplazică fiind frecventă în limfoamele cu evoluție benignă), ecografie abdominală.

b. Examine indicate obligatoriu în anumite circumstanțe:

- limfografie bipedală (mai puțin utilă decât în boala Hodgkin)- permite evidențierea ganglionilor retroperitoneali, aparent normali, ce pot scăpa diagnosticului computertomografic
- tomografie computerizată toracică (în caz de imagini radiografice suspecte)
- biopsie hepatică
- laparotomie exploratorie- utilă în forme localizate, în stadiul I sau II, pentru anumite variante histologice (care reprezintă doar 20% din cazuri).

c. Investigații speciale

- investigații radioizotopice- metodele cu Gallium evidențiază infiltrația tumorală și permit urmărirea răspunsului la tratament, diferențiind fibroza postiradiere de necroza din stadiul activ de boală
- tomografie computerizată craniană
- rezonanța magnetică nucleară
- examene imunologice și de biologie moleculară: evidențierea markerilor imunologici pentru populația de limfocite B, antigenul CD45, receptorul limfocitului T (TCR)
- studii genetice, analiza ADN- metoda PCR (polymerase chain reaction)
- analiza anomaliilor cromozomiale.

Pe baza acestor investigații se realizează o stadializare clinică a limfoamelor nehodgkiniene, care are o importanță mai mică decât în boala Hodgkin, dar hotărăște deciziile terapeutice.

Stadializarea clinică a limfoamelor ne Hodgkiniene

(Ann Arbor)

Stadiul I - afectarea unui singur ganglion sau a unei singure regiuni extraganglionare supra sau subdiafragmatice (cerebrală, testiculară, ovariană etc)

Stadiul II - afectarea a doi sau mai mulți ganglioni de aceeași parte a diafragmului, sau a 2 organe extraganglionare de aceeași parte a diafragmului (II E)

Stadiul III - afectarea ganglionilor supra și subdiafragmatici sau determinări extraganglionare supra și subdiafragmatice

Stadiul IV - afectare de tip diseminat (cu mai mulți noduli tumorali) a unuia sau mai multor organe extralimfatice cu sau fără adenopatie.

Evoluția depinde cel mai mult de clasificareaantomopatologică:

I. Evoluția benignă

A Limfomul difuz cu celule mici, bine diferențiate apare la vârsta de 40-70 de ani și se caracterizează prin:

- limfadenopatie generalizată
- număr normal de leucocite, limfocitoză moderată
- frecvent invadare medulară
- poate evolua spre leucemie limfatică cronică sau spre limfom difuz cu celule mari, cu semne de boală de tip B (febră, transpirații, scădere ponderală) și cu durată mică de supraviețuire

B. Limfomul folicular cu celule mici clivate (puțin diferențiate) este tipul histologic cel mai frecvent, manifestat cu:

- limfadenopatie periferică generalizată nedureroasă, cu afectare tipică a inelului Waldeyer, a grupului popliteu și epitrochlear, mult timp asimptomatică, dar în care ganglionii pot ajunge la dimensiuni mari, uneori cu fenomene compresive
- afectare hepatică, splenică, medulară.

Evoluția este variabilă, cu remisiuni spontane fără tratament în unele cazuri, sau cu evoluție rapidă și diseminată în alte cazuri, în care se produce conversia într-o formă histologică agresivă. Poate evolua de asemenea spre o fază leucemică cu celule clivate sau cu celule mari. Majoritatea limfoamelor foliculare nu răspund la tratament.

C. Limfomul folicular mixt cu celule mici și celule mari debutează ganglionar sau extraganglionar și are în general o evoluție agresivă.

II. Evoluția intermediară

D. Limfomul folicular cu celule mari, asemănătoare cu monocitele infiltrează mai rar măduva și ficatul decât celelalte variante foliculare. Are aspect asemănător cu al limfomului difuz cu celule mari, neinfluențat de tratament.

E. Limfomul difuz cu celule mici, puțin diferențiate apare la adulți și vârstnici, care prezintă deseori afectare hepatică, splenică, medulară, pulmonară. Permite supraviețuire mai scurtă decât la cei cu forma foliculară, neinfluențată de chimioterapie.

F. Forma difuză cu celule mici și celule mari este cea mai frecventă formă de limfom difuz, ce apare mai ales la femei vârstnice, cu determinări cutanate, gastrointestinale, ovariene. Se însoțește deseori de simptome de tip B și de recăderi.

G. Forma difuză cu celule mari se caracterizează prin afectări ganglionare (mai ales cervicale și abdominale) și extraganglionare.

Este o formă invazivă, ce determină deseori fenomene compresive, afectare nervoasă periferică și leziuni distructive osoase. Afectarea medulară este corelată cu prezența metastazelor cerebrale.

Semne de diseminare și de prognostic sever sunt: mărirea maselor tumorale, infiltrația medulară, prezența de multiple afectări extraganglionare, creștere importantă a LDH; semne de boală B.

III. Evoluție severă

H. Limfoame cu celule mari imunoblastice ce apar mai frecvent la adulți, se asociază cu anemie, limfopenie, hipergamaglobulinemie difuză. Prezintă deseori diseminări extraganglionare și o evoluție fulminantă.

I. Limfomul difuz limfoblastic este mai frecvent la copii sau la adulți tineri cu limfadenopatie cervicală, supraclaviculară axilară sau masă mediastinală. Majoritatea pacienților sunt în stadiul III sau IV de boală și au deseori semne de boală de tip B. Evoluează deseori cu infiltrație medulară și a sistemului nervos central

J. Limfomul difuz cu celule mici apare rar la adulți.

Are două forme majore de prezentare la copii:

- forma endemică africană, cu determinare la nivelul obrazului și invazie la nivel medular și meningean
- forma americană, cu evoluție predominant subfrenică, dar care diseminează de asemenea medular și la nivelul sistemului nervos central.

Tratament

Se bazează pe o stadializare histologică și clinică cât mai corectă, cu individualizarea schemelor de citostatice sau de iradiere în funcție de particularitățile cazului.

I. Radioterapia

- se indică de elecție în stadiul I de boală (câmpurile de iradiere fiind stabilite în funcție de tipul histologic), sau în stadiul II pentru formele cu evoluție benignă
- principiile iradierii sunt aceleași ca în limfomul Hodgkin
- se poate asocia chimioterapiei, cu scop paleativ, în formele tumorale masive
- administrată în urgență are scop decompresiv, în caz de sindrom mediastinal sau de compresii medulare.

II. Chimioterapie

- se indică în majoritatea cazurilor din stadiul II, precum și în stadiile III și IV
- există numeroase scheme, care vor fi alese în funcție de tipul histologic:

Protocoale de generația I:**Schema CHOP:**

- Ciclofosamidă 750 mg/m² ziua I, iv
- Doxorubicină (Hidroidaunomicină, Adriamicină) 50 mg/m² ziua I, iv
- Vincristină (Oncovin) 1,4 mg/m² ziua I, iv
- Prednison 100 mg/zi, zilele 1-5, po.

Alte scheme: CNOP; CVP; C-MOPP

Protocoale de generația a II-a**Schema m-BACOD**

- Bleomicină 4 mg/m² ziua 1, iv
- Doxorubicină 45 mg/m² ziua 1, iv
- Ciclofosamidă 600 mg/m² ziua 1, iv
- Vincristină 1 mg/m² ziua 1, iv
- Dexametazonă 6 mg/m² ziua 1-5, po
- Metotrexat 200 mg/m² ziua 8, 15, iv
- Acid folinic 10 mg/m²/zi (după metotrexat) po sau iv

Alte scheme: pro MACE-MOPP, IMVP-16

Protocoale de generația III**Schema MACOP-B**

Metotrexat 400 mg/m² ziua 8, iv

Adriamicină 50 mg/zi ziua 1, 15, iv

Ciclofosamidă 350 mg/m² ziua 1, 15, iv

Vincristină 1,4 mg/m² ziua 1, 22, iv

Prednison 75 mg/zi 2 săptămâni, po

Bleomicină 10 mg/m² 28 zile, iv

Acid folinic 15 mg/zi după metotrexat, po

Alte scheme PRO-MACE-Cyta BOM, LNH-80, COPBLAM

Protocoale de linia a II-a, sau chimioterapia de salvare se indică în caz de absență a răspunsului la schemele obișnuite, sau la pacienți cu șanse mici de supraviețuire. În aceste cazuri se indică doze mari de Ifosfamidă, Etopozidă, și Cisplatin, cu răspuns (complet sau parțial) la 70% dintre pacienți, dar cu supraviețuire mai mică de 2 ani.

Schema DHAP

- Dexametazonă 40 mg/zi ziua 1-4, iv
- Cytarabină 2 g x 2 ziua 2, iv
- Cisplatină 100 mg/m² ziua 1, iv.

Pentru limfoamele cu evoluție benignă nu se indică inițial tratament, evoluția putând fluctua în mod spontan.

În momentul opțiunii pentru chimioterapie, se începe cu un singur citostatic (de regulă Ciclofosfamidă sau Clorambucil), sau cu o schemă de tipul CHOP. Prin scheme mai agresive de tratament (citostatice în doze mari, iradiere totală și apoi transplant de măduvă) s-au obținut recent remisiuni complete până la 80% dintre pacienți. În caz de conversie într-o formă agresivă, este necesară reevaluarea cazului, cu schimbarea schemelor citostatice.

În limfoamele cu evoluție intermediară se folosesc scheme complexe, de lungă durată, cu remisiuni în 80% din cazuri. În limfomul difuz cu celule mari s-au obținut cele mai bune rezultate cu citostatice din toată chimioterapia modernă. În schimb în limfomul difuz cu celule mici nu s-au putut obține decât remisiuni de scurtă durată, chiar cu schemele cele mai agresive.

Limfoamele cu evoluție severă au un prognostic rezervat, în pofida terapiilor incisive. Pacienții cu un prognostic bun nu prezintă infiltrarea măduvei, iar valoarea LDH este mică.

În caz de infiltrare a sistemului nervos central este necesară radioterapie și administrare de citostatice intratecal.

III. Transplantul de măduvă osoasă este indicat:

- la pacienți cu vârsta sub 50 ani, la care sub chimioterapie intensivă și eventual iradiere s-a obținut

hipoplazie medulară; la pacienții cu forme refractare terapeutic durată supraviețuirii crește cu 20%

- la pacienții care mai răspund încă la tratament, la care asocierea grefei medulare la scheme agresive de tratament permite prelungirea perioadelor de remisiune.

IV. Modalități noi de tratament

1. Anticorpi monoclonali față de antigenele tumorale-folosiți în prezent ca factori solubili (citokine), potențial toxici pentru celulele tumorale: interferon, factorul de necroză tumorală, interleukina-2.

2. Factori stimulatori de creștere ai coloniilor mieloide, eritroide, limfoide. Aceștia sunt glicoproteine care limitează mielosupresia, permițând doze mari de citostatice și repetarea curelor de citostatice la intervale scurte de timp.

V Tratamentul chirurgical se indică în caz de afectări viscerale:

- splenectomie- în caz de localizare strict la nivel splenic
- gastrectomie, rezecție intestinală
- rol decompresiv în urgențe.

CAPITOLUL XIII

Insuficiența medulară globală

Definiție: insuficiența medulară globală se referă la un deficit al hematopoiezei, cu incapacitatea de sinteză a unei cantități suficiente de celule sanguine funcționale și pancitopenie consecutivă.

După școala anglosaxonă mai este numită și anemie aplastică, deși termenul este considerat inadecvat în prezent. Anemia aplastică sau aplazia medulară este considerată depopularea medulară completă, de natură constituțională sau dobândită, iar insuficiența medulară ca fiind infiltrarea măduvei cu diverse produse patologice (leucemii, limfoame, fibroză).

Incidența: este o afecțiune relativ rară, ce afectează în Europa 1-3 cazuri la 100.000 de locuitori, cu cea mai mare frecvență fiind reprezentate aplaziile toxice (1/60.000/1-1/80.000 locuitori).

Etiopatogenie

1. *Insuficiența medulară primitivă:* anemia aplastică familială, sindrom Zinsser Engman-Cole, sindromul Shawchman-Diamond, diskeratoza congenitală

2. *Insuficiența medulară secundară:*

a. Medicamentoasă:

Este în primul rând indusă de citostatice: actinomicină, azathioprină, busulfan, carmustin, clorambucil, cisplatin, ciclofosfamidă, citarabină, doxorubicină, etoposid, fluorouracil, hidroxicaree, melfalan, metotrexat, mercaptopurină, mitomicină, mitramicină, thioguanină, thiotepea.

Mulți agenți citostatici au un index terapeutic scăzut, fiind toxici pentru celulele normale, ca și pentru cele maligne; după administrarea majorității citostaticelor apare o aplazie medulară temporară. Aceasta este dependentă de doză, previzibilă și de

obicei reversibilă (reacție adversă de tip A). Curele repetate și prelungite, mai ales cu agenți alkilanți (de ex. busulfan) poate induce aplazie medulară prelungită și cu evoluție imprevizibilă (reacție de tip B).

La restul medicamentelor se înregistrează doar reacții adverse medicamentoase cu mecanism idiosincrazic (reacții de tip B), la care efectul depinde de susceptibilitatea individuală și nu de doză; s-a afirmat că practic oricare medicament poate induce aplazie medulară, dar cele mai multe dovezi există pentru:

- antiinflamatorii: aminofenazonă (piramidon), fenilbutazona, indometacin, ibuprofen, săruri de aur, piroxicam, penicilamina, acid acetilsalicilic
- antiinfecțioase: cloramfenicol, streptomycină, penicilină, meticilină, tetracicline, sulfamide (mai ales cotrimoxazol)
- antireumatismale: fenilbutazona, indometacin, ibuprofen, săruri de aur, piroxicam, penicilamina
- anticonvulsivante: fenitoin, trimetadionă, carbamazepin
- antidiabetice orale: tolbutamidă, clorpropamidă
- antitiroidiene de sinteză: tiouracil, carbimazol
- antidepresive: clorpromazina, meprobamat, clordiazepoxid
- antimalarice: mepacrin, quinacrină, pirimetamină
- ribavirin.

b. Substanțe chimice industriale (singurele pentru care efectul ar depinde de doză): benzen, tetraclorură de carbon, unele insecticide, trinitrotoluen

c. Expunere acută la radiații ionizante sau substanțe radioactive (accidentală, profesională)

d. Infecții virale cu: parvovirus, citomegalovirus, virusul Epstein-Barr, virusurile hepatice nonAnonB (produse însă de alte virusuri decât virusul hepatitic C), virusul imunodeficienței umane

e. Infecții bacteriene, tuberculoza miliară

f. Hemoglobinuria paroxistică nocturnă

g. Sarcină (cu ameliorare postpartum sau postabortum)
 h. Fasciita cu eozinofile, timopatii: timoame, scleroza timică

i. Idiopatice: 50% cazuri.

Mecanismele propuse sunt:

- modificări cantitative și / sau calitative ale celulelor stem hematopoietice cu scăderea ratei lor de diferențiere
- imunosupresie a celulelor hematopoietice, dovedită de faptul că o parte din pacienții cu aplazie au limfocite T care inhibă creșterea in vitro a celulelor hematopoietice autologe și allogene

- defecte ale micromediului medular ce modifică viabilitatea celulelor stem

- alterarea factorilor de creștere hematopoietici
- anomalii ale producerii de citokine ce inhibă hematopoieza.

Diagnostic clinic

1. **Debut** în general insidios, la orice vârstă, prin astenie fizică și psihică, vertije, dispnee, hemoragii, febră, infecții recurente

2. Prezența **contextului epidemiologic** sugestiv în formele familiale sau secundare. În acest din urmă caz este necesară o anamneză foarte minuțioasă, deoarece simptomele pot apare după săptămâni, luni, sau chiar ani de la întreruperea administrării unui medicament sau substanțe chimice.

3. Triada clinică sugestivă:

a. **Sindrom anemic**- cu paloare, astenie, cefalee, dispnee, sufluri cardiace, tahicardie, angor funcțional

b. **Sindrom hemoragipar** (prin trombocitopenie)- purpură, echimoze, hemoragii la nivelul mucoaselor (epistaxis, hematurie, hematemeză, melenă)

c. **Sindrom infecțios sever** (prin granulocitopenie)- infecții cutanate, pulmonare, leziuni ulcero-necrotice bucale și faringiene.

De regulă sunt absente sau puțin exprimate adeno, spleno și hepatomegalia; prezența unei splenomegalii importante impune reconsiderarea diagnosticului.

Diagnostic paraclinic

În sângele periferic:

- anemie normocromă normocitară aregenerativă; caracteristic este numărul de reticulocite foarte scăzut sau absent; creșterea importantă a nivelului de eritropoietină serică și urinară

- leucopenie ($< 1000/\text{mm}^3$) cu neutropenie (20-30%) sau agranulocitoză totală; limfocitoză relativă (70-90%) sau limfopenie

- trombocitopenie ($< 100.000/\text{mm}^3$) cu creșterea timpului de sângerare.

În măduva osoasă:

- hipocelularitate importantă a tuturor liniilor hematopoietice

- sunt prezente uneori unele focare cu celularitate normală sau crescută, dar pe fond de hipoplazie medulară (chiar în caz de anemie severă, aspiratul medular poate prezenta focare normo sau chiar hipocelulare, impunând biopsie din creasta iliacă)

- atrage atenția absența sau numărul foarte mic de megacariocite

- măduva este invadată de țesut fibros, adipos și de limfocite

- creștere a depozitelor de fier

- modificări ale micromediului medular.

Alte teste diagnostice:

- creștere a sideremiei, creștere a saturației siderofilinei

- evidențiere a virusurilor posibil implicate în inițierea aplaziei

- dozarea vitaminei B12, acidului folic- pentru eliminarea aspectului de aplazie medulară din anemia megaloblastică

- reacții imunologice pentru evidențierea unui posibil mecanism autoimun
- studiul cariotipului în forme congenitale
- evidențierea unei neoplazii
- testul Hamm se efectuează înaintea transfuziilor, pentru a realiza diagnosticul diferențial de criza aplastică din hemoglobinuria paroxistică nocturnă (întrucât unii pacienți cu anemie aplastică pot prezenta un defect de membrană similar cu cel din acest tip de anemie hemolitică)

Diagnostic de severitate

I Forma ușoară: *hemoglobina* $> 10 \text{ g\%}$, *neutrofile* $> 1000/\text{mm}^3$, *trombocite* $> 80.000/\text{mm}^3$.

În această formă se impune doar supraveghere, toleranța clinică fiind bună.

II Forma medie: *hemoglobina* $\sim 8\text{g\%}$, *cu reticulocite* $20.000\text{-}50.000/\text{mm}^3$, *neutrofile* $500\text{-}1000/\text{mm}^3$, *trombocite* $20.000\text{-}40.000/\text{mm}^3$.

În această formă apar deseori complicații infecțioase și hemoragice, impunând tratament simptomatic și stimularea hematopoiezei.

III Forma severă : *hemoglobina* $< 8 \text{ g\%}$, *cu reticulocite* $< 20.000/\text{mm}^3$, *neutrofile* $< 500/\text{mm}^3$, *trombocitopenie* $< 20.000/\text{mm}^3$.

În măduva osoasă: hipocelularitate severă ($< 25\%$), cu celule hematopoietice $< 1/3$ din celulele reziduale.

Este o formă prezentă în $\sim 15\%$ din cazuri, cu deces în primele 3 luni de la diagnostic în proporție de $> 80\%$.

Impune tratament intensiv, inclusiv prin grefă medulară.

Diagnostic diferențial: cu celelalte cauze de pancitopenie

1. Cauze centrale:

- prin procese infiltrative sau hipoplazice: leucemii acute aleucemice, limfoame cu infiltrare medulară, mielom multiplu, metastaze medulare carcinomatoase, fibroza medulară (osteomielofibroza)

- prin procese displazice: deficit de vitamina B12 și acid folic, sindroame mielodisplazice, infecții severe.

2. Cauze periferice:

- hipersplenism: congestie splenică, limfoame splenice, tezurismoze, infecții cronice (tuberculoză, sifilis)

- boli imunologice: sindroame limfoproliferative, lupusul eritematos sistemic.

3. Mecanisme mixte: hemoglobinuria paroxistică nocturnă, septicemii, bruceloză, sarcoidoză, sarcina.

Prognosticul este în general rezervat, depinzând și de contextul etiologic și de posibilitatea influențării sale.

Anemiile în context congenital sau secundar expunerii virale au un prognostic mai defavorabil, față de cele secundare agenților chimici.

În general ~ 1/2 dintre pacienți decedează după 15 luni de la stabilirea diagnosticului. În 10 % din cazuri se poate obține o remisiune hematologică completă. Severitatea simptomelor depinde în general de gradul anemiei. Principalele cauze de deces la pacienții cu neutropenie și trombocitopenie severă sunt infecțiile fulminante și hemoragia intracerebrală. Unele forme evoluează spre o leucemie acută și sunt considerate stări preleucemice.

Complicații

1. *Ale bolii propriu-zise:* sindromul anemic (cu manifestări cardiovasculare, neuropsihice, tulburări de creștere), complicații infecțioase, hemoragice

2. Iatrogene

a. Posttransfuzionale: prin supraîncărcare lichidiană în caz de insuficiență cardiacă, complicațiile izoimunizării, infectare cu HIV/virusuri hepatitice, hemocromatoză

b. Ale corticoterapiei: edeme, diabet zaharat, hipertensiune arterială, ulcer gastroduodenal, tulburări de tip psihotic, osteoporoză, miopatie, necroză osoasă aseptică, infecții severe, insuficiență suprarenală

c. Ale terapiei androgenice: afectare hepatică, tulburări de creștere, retenție hidrosalină, adenom de prostată, virilizare la femei

d. Ale depresiei imune: infecții cu oportuniști (Pneumocistis carinii), accidente alergice.

Tratament

I. Etiologic - eliminare a oricărei cauze posibile

II. Tratament suportiv

Tratamentul anemiei

1. Profilaxia hemoragiilor: evitare a periajului dentar intens, folosirea unei periute moi, evitare a traumatismelor și eforturilor brutale, interzicerea injecțiilor intramusculare.

2. Tratament hemostatic

a. Local

b. General:

- transfuzii cu sânge integral, ce aduce și un aport de plachete și de factori ai coagulării, sau cu masă eritrocitară, în caz de anemie severă cu $Hb < 6 \text{ g\%}$

- transfuzie cu trombocite de la persoane compatibile în sistemul HLA, pentru a evita imunorezistența; se indică doar în caz de sindroame hemoragice grave, pentru a evita alloimunizarea; dacă ulterior se realizează transplant medular se reduc la minim transfuziile, ce favorizează rejecția grefei, sau eventual se pot folosi produse iradiate, de la donatori fără infecții cu citomegalovirus în antecedente

- acid α aminocaproic, acid traxenamic.

Combaterea infecției

1. Profilaxia infecțiilor: strictă igienă personală, evitare a traumatismelor cutanate și mucoase și a injecțiilor, îngrijire la domiciliu, cu evitare pe cât posibil a spitalizărilor, folosire de antibiotice neresorbabile (aminoglicozide, polipeptide, vancomicină, amfotericina B) aplicate selectiv și intermitent pentru decontaminare digestivă; nu se administrează antibioterapie prelungită pentru a evita selectarea de sușe rezistente.

2. Tratamentul puseelor febrile în contextul leucopeniei (mai ales al neutropeniei) necesită:

- anamneză atentă și examen obiectiv minuțios pentru depistarea focarului de infecție
- recoltare de produse biologice pentru examen bacteriologic, cu însămânțare pe medii de cultură (pentru spută, urină, sânge, secreții din plăgi)
- antibioterapie intensivă, susținută, conformă cu antibiograma; până la rezultatul acesteia din urmă se indică tratament de acoperire pentru germenii cu cea mai mare probabilitate (stafilococi, bacili gramnegativi): peniciline de semisinteză, sau cefalosporine de generația a III-a, sau chinolone / în asociere cu aminoglicozide. Pentru suspiciunea de coci grampozitivi se preferă vancomicina, pentru infecții fungice fluconazol sau itraconazol.

3. Transfuzii conținând concentrat granulocitar în infecțiile severe, fără răspuns la antibiotice.

III. Transplant de măduvă

Se indică de elecție la pacienți < 40 ani, în formele severe de boală sau atunci când există donatori compatibili în sistemul HLA.

Se recomandă realizarea grefei medulare cât mai precoce, ulterior apărând posibile complicații legate de infecții și imunizări posttransfuzionale. Anterior efectuării transplantului se realizează o imunosupresie a gazdei prin 3 zile de tratament cu ciclofosamidă 150 mg/kgc/zi, împreună cu iradiere toracoabdominală. Pentru a preveni reacția grefă contra gazdă se administrează ciclosporină A în cure prelungite.

Complicațiile transplantului medular:

- rejetul grefei- ce se realizează de la început (cu lipsa grefării celulelor sușă hematopoietice), sau mai târziu, prin imunosupresia insuficientă a gazdei sau mecanismul imun al bolii de bază

- boala grefă contra gazdă, ce apare tardiv, fiind indusă de celulele imunocompetente ale donatorului.

IV. Tratamentul imunosupresor se indică :

- la pacienți de 20-45 ani în absența unui donator pentru transplant medular sau în caz de eșec sau recădere după grefă

- de primă intenție la pacienți > 45 ani.

1. **Globulina antitimocitară** reprezintă tratamentul cel mai eficient al pacienților ce nu beneficiază de grefă medulară. Mecanismul de acțiune este inhibarea și liza limfocitelor T cu scăderea limfokinelor supresive

Se administrează în doză de 10-20 mg/kg/zi lent iv timp de 1-2 săptămâni, sau 40 mg/kgc/zi în 4 zile.

Se obține răspuns în ~ ½ cazuri sub forma ameliorării clinice (cu scădere a infecțiilor, hemoragiilor), permițând o supraviețuire de 50-75% la un an.

Pentru a evita reacțiile alergice este necesară testarea prealabilă subcutanat și eventual asociere cu metilprednisolon 40 mg/kgc/zi, 14 zile.

2. **Globulina antilinfocitară** are acțiune și eficiență asemănătoare. Se administrează în doză de 0,75 ml/kgc/zi lent iv 8 zile, asociind cu metilprednisolon 5mg/kgc/zi în zilele 1-8, și 1 mg/kgc/zi în zilele 9-14.

3. **Ciclosporina** inhibă activitatea limfocitelor T (mai ales producția de limfokine), fiind indicată la pacienți rezistenți la globulina antitimocitară sau antilinfocitară.

Se administrează în doză de 12 mg/kgc/zi timp de 3 luni, continuând administrarea, în caz de răspuns, până la un efect hematologic optim, cu diminuare ulterior

Pe lângă efectele secundare ale imunosupresiei, poate induce hipertensiune arterială, insuficiență renală, modificări neuropsihice, hiperplazie gingivală, citoliză hepatică (ce poate dispărea după întrerupere timp de câteva zile; dacă la reluarea cu doze scăzute citoliza persistă, este necesară sistarea definitivă a tratamentului).

4. **Corticoterapia** se indică în caz de eșec sau de complicații majore la imunosupresoare, sub formă de:

- metilprednisolon în doze mari (0,5-1 g /zi) timp de 5 zile, sau în doze mai mici (1 mg/kgc/zi), asociat la tratamentul cu factori de creștere

- prednison în doze mari (1-2 mg/kgc/zi) sau moderate (0,3-0,5 mg/kgc/zi).

Are cel mai important rol în trombocitopenii severe, influențând favorabil sindromul hemoragic.

V. Tratamentul mielostimulant

1. *Factori de creștere a hematopoiezei*, ce stimulează precursorii medulari, mai ales granulocitari. Se folosesc factori de stimulare obținuți prin recombinare genică: GCSF sau GMCSF (factori de stimulare a coloniilor granulocitare sau macrofago-granulocitare). În majoritatea cazurilor creșterea neutrofilelor este tranzitorie, cu revenire la valoarea inițială după sistarea administrării.

2. *Androgenii* se indică în formele medii cu evoluție cronică, în caz de eșec al corticoterapiei, sau asociat cu aceasta de la debut. Ei acționează prin stimularea producerii de eritropoietină și a proliferării precursorilor eritrocitari și granulocitari.

Preparatele folosite sunt: Metiltestosteron (Testosteronpropionat), Oximetolon, în doză de 1,5-2 mg/kgc/zi, timp de 3-6 luni.

Eficiența hematologică precoce sau tardivă (după 5-6 luni) se manifestă în primul rând pe seria eritrocitară, mai puțin granulocitară și excepțional plachetară. În caz de recădere la întrerupere, tratamentul poate fi reluat. Uneori redresarea seriilor albă și plachetară necesită ani de zile de administrare. După remisiune dozele se scad treptat.

VI Splenectomia are efect pozitiv prin anihilarea efectului inhibitor al hematopoiezei și creșterea duratei de viață a celulelor sanguine. Se indică în formele cu sechestrare splenică și în formele medii de boală, cu măduva osoasă activă.

Pancitopenia congenitală

Definiție: pancitopenia congenitală, numită și anemia hipoplazică familială, sau sindrom Fanconi, este o afecțiune caracterizată prin:

- debut la vârsta de 5-10 ani
- transmisie de tip autosomal recesiv
- asociere cu alte anomalii congenitale (talie mică, microcefalie, hiperpigmentare cutanată, malformații ale scheletului, hipoplazie genitală)
- asociere frecventă cu tumori solide sau leucemii acute
- apariție frecventă de anomalii cromozomiale în celulele hematopoietice, limfocite și fibroblaști cutanați.

Tratamentul cu androgeni și corticosteroizi permite o oarecare ameliorare hematologică.

Aplazia pură a seriei eritroblastice

Definiție: aplazia pură a seriei eritroblastice, numită și aneritropoieza sau anemia aneritroblastică pură este o boală rară, determinată de o tulburare în proliferare și diferențiere doar a celulelor precursorare eritropoietice.

Etiologie:

1. *Forme congenitale* : boala Blackfan-Diamond, sau eritroblastopenia congenitală apare în copilărie și regresează spontan în adolescență

2. *Forme dobândite:*

- a. Cu evoluție acută, autolimitată:
 - forme idiopatice
 - secundare infecțiilor cu parvovirus N19, mononucleoză infecțioasă, parotidită epidemică
 - medicamentoase- la cloramfenicol, fenitoin, azathioprin
 - asociate insuficienței renale acute.
- b. Cu evoluție cronică
 - forme idiopatice

- secundare – în timoame, insuficiență tiroidiană, sindroame inflamatorii, malnutriție proteică

- asociate cu alte boli maligne: carcinoame, boala Hodgkin, boli autoimune (lupus eritematos diseminat, poliartrita reumatoidă).

Diagnostic hematologic: anemie aregenerativă, cu număr mic de reticulocite și număr normal de leucocite și trombocite.

Evoluția afecțiunii poate fi multă vreme benignă, dar este posibilă dezvoltarea unei leucemii acute după câțiva ani de la diagnostic.

Tratamentul vizează repopularea măduvei osoase cu precursori eritrocitari. Pentru aceasta se recurge la :

- suprimarea cauzei atunci când este posibil
- tratament imunosupresor: citostatice (ciclofosfamida, azathioprina, 6-mercaptopurina, metotrexat, corticoizi, ser antilinfocitar și/sau antitimocitar, ciclosporina)
- tratament imunoablativ: plasmafereza, limfocitaferenza
- imunomodulatoare: imunoglobuline.

CAPITOLUL XIV

Paraproteinemii

Definiție: paraproteinemiile sau gamapatiile monoclonale cuprind un grup de afecțiuni caracterizate prin proliferarea unei singure clone de celule plasmocitare, ce sintetizează o proteină monoclonală cu caractere omogene din punct de vedere electroforetic și imunologic și numită generic paraproteină.

Paraproteina este formată din două lanțuri polipeptidice grele (H) din aceeași clasă (IgA, IgG, IgM) și subclasă și două lanțuri ușoare de același tip (k sau λ).

Proteinele monoclonale pot avea aspect de: globuline complete (cu lanț ușor și lanț greu), lanțuri ușoare (libere sau alături de imunoglobuline complete) sau de fragmente de lanțuri grele.

Spre deosebire de proteinele monoclonale, cele policlonale sunt alcătuite din una sau mai multe clase de lanțuri grele și din ambele tipuri de lanțuri ușoare. Proteinele policlonale sunt secundare proceselor inflamatorii sau reactive, în timp ce cele monoclonale pot ridica probleme de diagnostic (posibilă neoplazie).

Paraproteinemiile se clasifică în:

1. Gamapatii monoclonale maligne: mielomul multiplu, plasmocitomul

2. Macroglobulinemia Waldenstrom

3. Boala lanțurilor grele

4. Amiloidoza primară

5. Gamapatii monoclonale cu semnificație neprecizată: gamapatie benignă, gamapatii biclonale, proteinurie Bence-Jones idiopatică.

Mielomul multiplu

Definiție mielomul multiplu reprezintă proliferarea neoplazică a unei clone de limfocite B, limfocite pre-B, sau chiar a unor celule limfoide mai tinere, care au aspect de plasmocite sau de limfocite cu citoplasma plasmocitoidă. Aceste celule transformate malign secretă în mod caracteristic imunoglobuline monoclonale, cu lanțuri ușoare de un singur tip (kappa sau lambda).

Incidența bolii este în creștere în ultimii ani, posibil și datorită unor controale populaționale mai intensive. Mielomul multiplu acoperă 10% dintre bolile maligne hematologice și 1% dintre toate neoplaziile.

Etiologia bolii nu este cunoscută, dar sunt incriminați anumiți factori de risc: iradierea, expunerea la azbest, benzen, substanțe toxice, virozele.

Printr-o stimulare antigenică cronică la pacienții predispuși genetic, este inițiată transformarea malignă a unei clone de limfocite B, chiar în stadii precoce de diferențiere, mielomul multiplu reprezentând prototipul de boală malignă clonală.

Celulele fiice care rezultă au caractere identice cu celula mamă, secretând o imunoglobulină monoclonală (paraproteină). Această proteină migrează electroforetic într-o bandă groasă (banda M), suprapusă peste banda normală β sau γ , astfel încât în ansamblu configurația electroforetică are aspectul literei M cu 2 vârfuri ce corespund albuminelor și proteinei M.

Proliferarea celulelor maligne are loc intramedular și are următoarele consecințe:

- stimulare osteoclastică (de către un factor secretat de celulele neoplazice), cu expansiune intramedulară și formare de leziuni osteolitice bine delimitate, alături de osteoporoză generalizată și hipercalcemie

- afectarea țesutului hematopoietic normal, cu apariția de modificări hematologice secundare: anemie, leucopenie, trombocitopenie.

Proteinele sintetizate sunt imunoglobuline monoclonale de tip IgG, IgA, IgD, IgE (definind mielomul multiplu de tip IgG, IgA, IgD, IgE), sau sunt doar lanțuri ușoare (kappa sau lambda).

Lanțurile ușoare produse în exces sunt filtrate glomerular, depășesc capacitatea de reabsorbție și degradare a celulelor tubului proximal, iar la nivelul tubilor distali se combină cu mucoproteina Tamm și precipită formând cilindri. Lanțurile ușoare produse în exces ce se elimină urinar au un peak electroforetic monoclonal și sunt numite proteine Bence-Jones.

În evoluția bolii se produce scăderea imunității prin diminuarea imunoglobulinelor normale și prin scăderea limfocitelor T circulante.

Diagnostic clinic

Vârsta medie de debut este de 50-60 ani. La debutul bolii există o perioadă asimptomatică de 10-15 ani.

Proliferarea intramedulară cu invazia țesutului osos poate induce:

- dureri osoase persistente, accentuate de mișcări, mai ales la nivelul coloanei lombare, tumefacții osoase
- fracturi patologice, mai ales la nivelul vertebrelor dorsale, lombare (cu secțiune medulară sau semne de iritație radiculară) și a coastelor; tasare vertebrală în evoluție, cu scădere în înălțime
- dureri nevralgice, nevrite, paralizii cu diverse sedii, în funcție de localizare.

Afectarea tubilor renali se manifestă cel mai precoce prin sindrom Fanconi (acidoză tubulară proximală de tip II, cu aminoacidurie, glucozurie, fosfaturie, uricozurie, pierdere urinară de bicarbonați).

De la debutul bolii sau în evoluție este posibilă apariția insuficienței renale cronice, ca rezultat al:

- efectelor toxice produse de lanțurile ușoare asupra celulelor tubulare
- depozitelor intraglomerulare de paraproteine (cu sindrom nefrotic secundar), obstrucției tubulare prin precipitare de material proteinic, însoțită de atrofie și fibroză interstițială (rinichiul mielomatos), evoluției spre amiloidoză renală
- asocierii hipercalcemiei și a hiperuricemiei.

Diagnostic paraclinic

În sângele periferic se constată:

- anemie normocromă normocitară, sau anemie hipocromă, cu număr mic de eritroblaști, tendința de aglutinare a hematiilor, cu dispunere "în fișicuri"
- număr normal sau ușor scăzut de leucocite, dar în evoluție posibilă neutropenie, trombocitopenie
- VSH mult mărită, peste 100mm/h; sunt posibile valori normale în caz de mielom cu IgD, cu lanțuri ușoare, sau nesecretant
- hiperuricemie, hipercalcemie
- hipergamaglobulinemie (corespunzând cu IgG monoclonală), sau hiperbetaglobulinemie (corespunzând cu IgA monoclonală); creșterea IgD sau IgE nu dau un aspect caracteristic al electroforezei
- imunelectroforeza permite aprecierea cantitativă a fiecărei clase de imunoglobuline și demonstrarea caracterului său monoclonal; cel mai frecvent mielomul multiplu este indus de o proliferare de tip IgG, apoi de tip IgA și foarte rar de tip IgD sau IgE; în 20% din cazuri este posibilă doar proliferarea lanțurilor ușoare.

Examenul urinii: evidențiază prezența lanțurilor ușoare monoclonale (proteina Bence-Jones) în 15% din cazuri. În caz

de afectare severă glomerulară și tubulară, în urină se elimină toată molecula de imunoglobulină.

Puncția sternală (din stern sau creasta iliacă) arată o creștere a numărului de plasmocite ($> 10\%$) cu aspect normal sau cu atipii morfologice; în stadiile tardive numărul de plasmocite maligne poate ajunge la 80-90%, ele având tendința de a forma micronoduli tumorali.

Examenul radiologic pune în evidență: osteoporoză, tasări de corpi vertebrali, leziuni litice osoase bine delimitate.

Diagnosticul stadial:

Stadiul I (cu o supraviețuire medie de 61 luni) caracterizat prin: hemoglobina > 10 g%, calcemie < 12 mg%, examen radiologic normal sau leziune osoasă unică, valori mici ale paraproteinei: IgG < 5 g%, IgA < 3 g%, proteina Bence-Jones < 4 g/24 h.

Stadiul II (cu supraviețuire medie de 55 luni), cu valori biologice intermediare între stadiile I și III.

Stadiul III (cu supraviețuire medie de 15-30 luni) se caracterizează prin: hemoglobina $< 8,5$ g%, calcemie > 12 mg%, prezența de leziuni osoase multiple, valori mari ale paraproteinei: IgG > 7 g%, IgA > 5 g%, proteina Bence-Jones > 12 g/24 h.

Substadii

A: funcție renală puțin afectată (creatinina < 2 mg%)

B: funcție renală afectată (creatinina > 2 mg%).

Nivelul seric al beta2-microglobulinei (proteină asemănătoare cu porțiunea constantă a lanțurilor ușoare) permite urmărirea stadializare: stadiul I, cu $\beta 2$ -microglobulina < 4 μ g/ml; supraviețuire ~ 43 luni și stadiul II, cu $\beta 2$ -microglobulina > 4 μ g/ml, supraviețuire ~ 13 luni.

Complicații

1. *Sindromul anemic*

2. *Sindromul infecțios*- infecții recurente, secundare neutropeniei și scăderii nivelului de anticorpi, în special:

infecții urinare, însoțite de litiază și evoluție spre insuficiență renală cronică, infecții respiratorii.

3. *Sindrom hemoragic* - secundar trombocitopeniei sau trombocitopatiei (trombocite acoperite de paraproteine) și blocării factorilor de coagulare prin imunoglobulinele anormale

4. *Fracturi spontane*, pe os patologic

5. *Semnele hipercalcemiei*: anorexie, vărsături, letargie, aritmii, comă

6. *Neuropatie periferică* - prin infiltrația plasmocitară sau efect toxic direct al paraproteinelor

7. *Sindroame compresive* - prin infiltrate tumorale, cu amiloid, sau prin prăbușiri osoase.

8. *Amiloidoza* - însoțită de neuropatie, macroglosie, cardiomegalie, diaree

9. *Sindromul de hipervâscozitate*, cu manifestări:

- oculare: reducere a câmpului vizual, edem papilar, hemoragii retiniene
- hematologice: gingivoragii, epistaxis, hemoragii digestive oculte, sau hematemeză, melenă, hematoame voluminoase, sângerări prelungite după intervenții chirurgicale sau traumatisme minore
- neurologice: cefalee, vertije, hipotensiune posturală, somnolență, convulsii, modificări electroencefalografice
- cardiovasculare: hipervolemie, insuficiență cardiacă congestivă.

10. *Nefropatia mielomatoasă* - prezentă aproape constant în tabloul clinic al bolii, cu evoluție spre insuficiență renală cronică

11. *Insuficiența renală acută*: prin obstrucție intratubulară precipitată de deshidratare, hipercalcemie, hiperuricemie, administrarea unor medicamente (antiinflamatorii nesteroidiene), substanțe de contrast.

Diagnostic diferențial

1. Alte limfoame maligne prin paraproteinoză

a. Boala Waldenstrom: proliferare malignă a limfocitului B, cu invadare medulară și a organelor limfoide și creșterea

IgM de tip monoclonal

b. Boala lanțurilor grele: sindrom limfoproliferativ cu sinteză de lanțuri grele de tip γ , α sau μ .

2. **Gamopatii monoclonale benigne**- caracterizate prin prezența unei imunoglobuline monoclonale M în absența proliferării neoplazice a limfocitului B (fără leziuni osteolitice, fără lanțuri ușoare eliminate urinar, cu plasmocite normale intramedular în procent de 5-10%, fără semne de insuficiență medulară); ele însoțesc de obicei unele infecții (cu BK, citomegalovirus), neoplazii, afecțiuni hepatice, colagenoze

3. **Alte afecțiuni ce se pot însoți de fracturi spontane:** osteoporoză, metastaze osoase.

Tratament

I. Tratamentul igienodietetic este singura conduită abordată în stadiile I și II asimptomatice, când se recurge doar la urmărire și reevaluare periodică. Vor fi evitate eforturile violente și traumatismele, pentru înlăturarea riscului de fracturi patologice. Se va asigura o diureză de minim 2,5 l. Se vor evita infecțiile, frigul, accidentele hemoragice.

II. Chimioterapia este aplicată imediat după stabilirea diagnosticului, în cazurile simptomatice și cu funcție renală păstrată. Se pot folosi numeroase scheme, individualizate în funcție de hemogramă, de aspectul măduvei hematopoietice, funcția renală.

Medicamentele ce sunt indicate, în diverse combinații sunt:

- Melphalan (Alkeran)- are indicație de elecție în mielom
- Ciclofosfamida (Endoxan)- se poate administra ca și cel anterior pe cale orală, având avantajul că este mai puțin citotoxică, cu risc mai mic de apariție a unui sindrom mielodisplazic sau a unei leucemii mielomonocitare acute
- Vincristin, Antracicline (Doxorubicin, Daunorubicin), Methotrexat, derivați de nitrozo-uree (BCNU- Nipalkin,

se folosesc doar în stadii avansate de boală, având în vedere riscul toxicității medulare).

În majoritatea cazurilor la tratamentul citostatic se poate asocia corticoterapia (care ar avea efect direct pe limfocitul B). Dintre schemele cele mai folosite, menționăm administrarea continuă de doze mici de melphalan și prednison:

- Melphalan $3 \text{ mg/m}^2/\text{zi}$, 10 zile, apoi $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{zi}$ 2/3 luni, până la doza totală de 200 mg/m^2
- Prednison $1 \text{ mg/m}^2/\text{zi}$, 10 zile, apoi $20\text{-}40 \text{ mg/zi}$ o lună și $10\text{-}15 \text{ mg/zi}$ o lună, întrerupându-se odată cu melphalanul.

Unele scheme alternative administrează intermitent doze mari de melphalan și prednison, sau doze mici zilnice de ciclofosamidă și prednison. În formele agresive, se pot indica scheme complexe conținând trei agenți chimioterapici, alături de corticoterapie. Schemele prezentate se pot repeta la un interval de 3 săptămâni, sub supraveghere constantă a hemogramei, funcției renale, hepatice, cu stabilirea duratei tratamentului în funcție de evoluția biologică și clinică și de prezența reacțiilor adverse.

Elementele răspunsului pozitiv sunt: scăderea imunoglobulinelor monoclonale sanguine și urinare și a maselor tumorale cu $> 50\%$ și diminuarea durerilor osoase, a anemiei și hipercalemiei.

Nu se indică tratament de întreținere, care implică un risc leucemogen și mielodisplazic. În caz de recidivă se poate institui schema terapeutică ce s-a dovedit cea mai eficientă, sau una mai agresivă. Administrarea de verapamil reduce riscul instalării chimiorezistenței, în special la Doxorubicină.

III. Radioterapia se indică în principal în:

- leziunile osoase localizate evidențiate prin examen CT sau RMN, sindroame nervoase compresive
- forme hiperalgice sau cu leziuni osteolitice severe
- forma solitară extramedulară.

IV. Terapia asociată

1. **Plasmafereza** se indică în caz de hiperproteinemii severe, cu iminența sindromului de hipervâscozitate.

2. **Tratamentul substitutiv** cu sânge integral sau masă eritrocitară, concentrat leucoplachetar, androgeni se administrează în caz de citopenii severe. Acidul folic și Vitamina B12 se indică pentru eventuala epuizare a rezervelor în caz de hemoliză cronică.

3. **Hidratarea** cu asigurare a unei diureze zilnice de 2,5 l, alcalinizarea urinei și allopurinol au indicație în caz de hiperuricemie (prezentă de altfel în majoritatea cazurilor).

4. **Hidratare** (de preferință cu ser fiziologic), **furosemid** și **prednison** în caz de hipercalcemie; pentru cazurile ce nu au răspuns la această terapie se indică mitramicină, calcitonină și difosfonat ce inhibă resorbția osteoclastică a osului.

5. **Gamaglobulinele** administrate la 2 săptămâni cresc rezistența la infecții, care se tratează prompt cu antibiotice odată ce s-au instalat.

6. **Radioterapie** însoțită de tratament ortopedic se indică în caz de fracturi patologice.

7. Pentru profilaxia instalării insuficienței renale cronice se indică asigurare a unei diureze de 3 l/zi, tratamentul corect al hiperuricemiei și hipercalcemiei. În caz de acutizare a afectării renale se poate ercurge la plasmafereză.

V. Transplantul medular:

- prin autogrefă- cu reinjectare a măduvei osoase de la bolnav (recoltată în timpul unei remisiuni), după chimioterapie în doză aplaziantă și iradiere totală
- prin allogrefă- cu injectare de măduvă fără elemente patologice, de la o persoană histocompatibilă, după o doză supraletală de citostatice sau radioterapie aplicată bonavului.

Forme particulare de mielom multiplu

1. **Mielomul asimptomatic**- la pacienți cu plasmocitoză medulară peste 10% și imunoglobulină monoclonală peste 3

g%, dar fără expresie clinică; aceștia sunt supravegheați, cu inițiere a terapiei doar în caz de necesitate.

2. Mielomul multiplu nesecretor, sau mai corect "fals nesecretor", este acea formă în care nu se pot evidenția imunoglobuline monoclonale nici în ser și nici în concentratul de urină, dar care prezintă lanțuri ușoare și grele în citoplasma celulelor mielomatoase. Aceste lanțuri nu sunt însă asamblate, sau nu pot fi secretate datorită aspectului imatur al celulei.

Un semn biologic precoce la acești bolnavi este hiperuricemia, alături de semnele clinice clasice de mielom. Diagnosticul se stabilește pe baza identificării imunoglobulinelor monoclonale intracitoplasmatic prin reacția imunoperoxidazei și imunofluorescență.

Tratamentul constă în melphalan sau endoxan în doze mai puțin agresive, iar evoluția este în general mai bună față de cea a cazurilor clasice.

3. Mielomul multiplu solitar este o leziune mielomatoasă micronodulară, intramedulară, ce conține plasmocite, fără celelalte elemente caracteristice de diagnostic ale mielomului multiplu. Evoluția bolii este mult timp localizată, benignă, dar se poate transforma în timp în forma clasică.

4. Leucemia cu plasmocite este acea formă cu peste 20% plasmocite cu aspect malign în periferie, ce se poate manifesta ca atare de la debutul bolii, sau apare ulterior în stadiile terminale.

5. Plasmocitomul extramedular se poate manifesta cel mai frecvent la nivelul căilor respiratorii (cavitate nazală, sinusuri, laringe), dar și cu orice alt sediu.

Diagnosticul se bazează pe evidențierea imunoglobulinei monoclonale în ser, sau doar a lanțurilor ușoare în urină. Evoluția se poate face spre extindere a proliferărilor în mai multe zone, sau spre mielom multiplu.

Tratamentul constă în exereza tumorii, dacă este posibil, urmată de iradiere.

CAPITOLUL XV

Noțiuni despre hemostaza normală

Mecanismele hemostatice normale previn și stopează fenomenele hemoragice prin angrenarea unor numeroase reacții susținute de factori vasculari, plachetari și plasmatici.

În caz de leziuni ale integrității peretelui vascular, prin dispariția integrității barierei endoteliale, se produce o extravazare a sângelui în țesuturile perivascularare.

Etapele hemostazei survin într-o anumită ordine funcțională, schematizate astfel:

A. Hemostaza primară ce are ca scop formarea trombului alb, format din plachete și puțină fibrină.

1. *Etapa vasculară* constă într-o vasoconstricție locală indusă de:

- un reflex direct de axon, cu implicarea unui mediator-serotonină
- eliberarea endotelinei tip I, cu puternice proprietăți vasoconstrictoare, de către celulele endoteliale.

Dimensiunile leziunii pot fi diminuate, cu oprirea completă a sângerării doar în cazul vaselor foarte mici; în general este însă necesară și intervenția următoarei etape:

2. *Etapa trombocitară*, în care se produc:

- adeziunea plachetelor, care circulă în mod normal lângă peretele vascular, "supraveghindu-i" integritatea; prima fază a adeziunii este un proces fizic de natură electrostatică, ulterior amplificată prin două mecanisme fiziologice (lipirea fibronectinei de către factorul Willebrand, căruia îi mărește capacitatea de aderare la membrana trombocitară și atașarea fibrinogenului circulant la suprafața trombocitului)
- agregarea trombocitară- inițial în prezența ADP (considerat un adevărat "hormon" agregant) și a fibre-

lor de colagen, iar apoi a tromboxanului A₂, ce determină contracția citoscheletului trombocitar și a fibrelor musculare ale mediei; plachetele își pierd complet forma, membrana lor devine neregulată, au tendința de a adera între ele și de a elimina substanțele conținute: ioni de calciu, factorii 3 și 4 trombocitari, serotonina, factorul de creștere trombocitar.

Odată cu metamorfoza vâscoasă a plachetelor, transformate într-o masă amorfă de resturi ce se lipesc la breșa vasculară, se încheie hemostaza primară. Se formează astfel trombusul alb, friabil, ce poate fi distrus de torentul sanguin, dar care poate acoperi definitiv leziunile vasculare mici.

B. Etapa de activare a factorilor de coagulare (coagularea propriu-zisă) realizează hemostaza definitivă, sau secundară, cu formarea unei rețele de fibrină, prin care trombusul alb este consolidat și reorganizat, cu formarea trombusului roșu. Ea se desfășoară prin intervenția a 13 factori, ce au ca rezultat:

- formarea tromboplastinei active (pe calea sistemului intrinsec sau extrinsec)
- formare a trombinei din protrombină sub acțiunea tromboplastinei; trombina este o protează activă ce digeră enzimatic legăturile arginină-arginină din molecula de fibrinogen
- acțiunea litică a trombinei asupra fibrinogenului duce la formare de monomeri de fibrină, ce polimerizează cu formarea ulterioară a unei rețele stabile de fibrină, ce va include, alături de trombocite și hematii din torentul circulator, cu formare a trombusului definitiv.

C. Etapa fibrinolizei fiziologice are ca rezultat diminuarea dimensiunilor trombusului, cu ajustarea sa în funcție de mărimea leziunii inițiale, pentru a preveni obstrucția lumenului.

1. Activarea plasminogenului

Liza enzimatică a fibrinei în produșii de degradare ai fibrinei (X,Y,D,E) este produsă de către plasmină. Aceasta este o protează ce rezultă din activarea plasminogenului în prezența factorului XIIIa, a urokinazei sau a streptokinazei. Plasmina ce poate evada din rețeaua de fibrină este neutralizată rapid de către un inhibitor de plasmină (secretat de către trombocite). Astfel este prevenită liza precoce a cheagului, dar și continuarea acesteia în mod patologic.

2. *Etapa intervenției sistemului monocit-macrofag*, sistem care îndepărtează din circulație monomerii de fibrină, produșii de degradare a fibrinei și factorii de coagulare aflați în exces.

3. *Etapa reologică*, în care fluxul sanguin realizează o spălare mecanică la nivelul leziunii endoteliale, ce reduce numărul de trombocite și concentrația factorilor de coagulare și fibrinoliză.

4. *Etapa acțiunii anticoagulanților naturali* care definitivează hemostaza, menținând-o în limite fiziologice.

Fiecare factor al coagulării are un anticoagulant natural, cel mai bine caracterizat fiind factorul VIII.

Deci hemostaza eficientă necesită:

- un perete vascular normal morfo-funcțional
- un număr normal de trombocite și cu funcționalitate optimă
- existența factorilor normali ai coagulării, dar și ai sistemului fibrinolitic.

Capitolul XVI

Anomalii ale hemostazei

Orice modificare a parametrilor normali ai coagulării poate induce:

- hemoragii (purpure, sau diateze hemoragice după o denumire mai veche)
- tromboze (sau diateze trombotice), prin coagulare intravasculară
- tromboze însoțite de hemoragii (în caz de coagulare intravasculară diseminată, cu hemoragii secundare unui consum crescut al factorilor hemostatici).

Sindroamele hemoragice sunt determinate de :

- afectări ale peretelui vascular (iar afecțiunile induse se numesc **purpure vasculare**)
- modificarea cantitativă sau calitativă a plachetelor (ce induce **purpure trombocitopenice**, respectiv **trombopatie**)
- tulburări ale factorilor coagulării (numite **coagulopatii**)

Pentru investigarea unui sindrom hemoragipar se recurge la numeroase teste, grupate în:

I. Teste de explorare globală a hemostazei primare
(etapa vasculară și plachetară)

a. Timpul de sângerare

- este un test global de investigare a hemostazei primare, corespunzând intervalului dintre crearea unei soluții de continuitate cutanată și oprirea sângerării
- este normal 4-7 minute (metoda Ivy modificată de Mielke); este mai lung la femei decât la bărbați
- este alungit în trombocitopenii și trombocitopatii (fiind cel mai fidel test de screening al tulburărilor plachetare funcționale sau structurale), în purpure vasculare, în

boala Von Willebrand, afibrinogenemie, administrare de antiagregante plachetare

- valorile sale depind de numărul și calitatea trombocitelor
- în caz de funcționalitate normală a trombocitelor, timpul de sângerare este normal până la $100.000/\text{mm}^3$, iar sub această cifră există o prelungire progresivă, ajungând la 30 minute în caz de număr de trombocite de $10.000/\text{mm}^3$, și peste o oră la trombocitopenii mai mici de $10.000/\text{mm}^3$
- în cazul alterărilor funcționale plachetare timpul de sângerare nu se mai corelează direct cu numărul de trombocite: de exemplu în uremie, boala von Willebrand, postingestie de aspirină, timpul de sângerare crește mult, deși numărul de trombocite este la limita normalului. Trombocitopeniile importante din purpura trombocitopenică autoimună nu modifică semnificativ timpul de sângerare, deoarece plachetele acestor bolnavi sunt mai tinere și mai eficiente decât cele obișnuite la o persoană sănătoasă.
- timpul de sângerare normal în absența unui istoric sugestiv exclude o disfuncție plachetară; dar timpul de sângerare normal nu exclude o deficit plachetar, de aceea în caz de suspiciune clinică, se vor efectua testele de agregare plachetară.

b. Aprecierea fragilității vasculare (proba Rumple-Leede)
prin proba garoului

- se investighează prin aplicarea unui garou în treimea inferioară a brațului, cu o presiune cu 10-20 mmHg mai mică decât cea sistolică, timp de 5 minute (puls prezent la nivelul arterei radiale);
- ca urmare a stazei venoase pot să apară în mod normal 2-4 elemente purpurice punctiforme (sau ele nu apar deloc), iar testul este considerat pozitiv dacă apar cel puțin 10 peteșii, de dimensiuni mai mari

- testul pozitiv evidențiază o fragilitate capilară mărită, sau o afectare a numărului sau a calității trombocitelor.
- c. **Număr de trombocite:** normal 150.000-450.000/mm³
 - micșorat în purpuri trombocitopenice
 - mărit în trombocitoze (reactive sau maligne).

d. **Retracția cheagului**

- este maximă în mod normal la 60-90 minute
- apreciază acțiunea trombosteninei asupra cheagului de fibrină
- în mod normal serul expulzat la 4 ore este între 30-45% din volum
- diminuează în trombocitopenii severe, trombocitopatii, poliglobulii (datorită scăderii volumului plasmatic și a cantității de fibrinogen), hipofibrinogenemie
- crește în trombocitoze, anemii (datorită cantității mai mari de ser), hiperfibrinogenemii.

e. **Trombelastograma**

- este un test de apreciere a funcției trombocitelor și test global pentru coagularea plasmatică
- valori normale: r (timp de reacție) 3-15 minute, K (timp de coagulare) 3-7 minute, ME (amplitudine maximă) max 50-135
- se modifică în trombocitopenie, hipofibrinogenemie, deficit de factor XIII

f. **Studiul morfologic al trombocitelor:** trombocitele sunt celule mici, anucleate, cu diametru de 2-3 μ, ce conțin granulații azurofile mici, de obicei concentrate în zona centrală.

g. **Studiul funcțiilor plachetare:** adezivitate și agregabilitate plachetară, în prezența unor substanțe ca: ADP, adrenalina, trombină, colagen. Sunt modificate în trombocitopatii

h. **Examenul măduvei osoase**

- se realizează obligatoriu în caz de trombocitopenie, pentru precizarea numărului și aspectului megacariocitelor; în mod normal există 1-2% megacariocite trombocitogene

- se evidențiază modificările asociate ale seriei leucocitare sau eritroblastice care pot explica trombocitopenia periferică.

II. Teste de investigare a procesului de coagulare

a. Timpul global de coagulare: Tehnica Lee-White, a coagulării în eprubetă

- valori normale: 8-10 minute
- crește în hemofilii (până la 2-3 ore), afibrinemii, la pacienții cărora li se administrează heparină (în heparinizarea completă trebuie menținut un nivel de 1,5-2 ori mai mare decât normal), în sindrom Hageman
- scade în infecții acute, icter mecanic, neoplazii, tromboembolii, posthemoragic
- este un test puțin sensibil, relativ abandonat.

b. Timpul de coagulare al plasmei recalcificate Howell- este mai sensibil și mai precis decât timpul de coagulare obișnuit; explorează factorii de coagulare ai căii intrinseci și comune și plachetele

- valori normale: 70-120 sec
- crește mult în hemofilii, hepatite cronice active, la pacienții cărora li se administrează cumarinice, în șoc anafilactic, trombocitopenii severe, sprue.

c. Timpul tromboplastinei parțiale (timp de cefalină, TPP sau PTT)

- este un test global de evaluare a sistemului intrinsec
- valori normale: 68-100 secunde
- crește în deficit de factor V, VIII, IX, X, XI, XII, în cazul administrării de cumarinice sau de heparină (în heparinizare completă crește de 1,5-2 ori față de valoarea normală).

d. Timpul parțial de tromboplastină activată, sau timpul de cefalină caolin (PTTK)

- valori normale: 35- 45 secunde
- crește în hemofilii (în diagnosticul căreia este mai folosit decât cel anterior).

e. Timpul de consum al protrombinei

- valori normale: 20-30 secunde
- este de asemenea un *test global de investigare a căii intrinseci a coagulării*.

f. Test de toleranță la heparină in vitro Soulier (investighează un test de coagulare sensibilizat prin adăugare de heparină în cantități crescânde)

- crește în hemofilii, deficite congenitale sau dobândite de factori ai coagulării, trombocitopenii, trombocitopatii.

g. Timp de generare a tromboplastinei (TGT)

- valori normale: 8-12 sec
- evidențiază deficitul factorilor V, VIII, IX, X, XII
- TGT plasmatic crescut cu TGT seric normal indică o hemofilie de tip A (deficit de factor VIII)
- TGT plasmatic normal cu un TGT seric alungit indică o hemofilie de tip B (deficit de factor IX)

h. Dozarea factorilor antihemofilici (VIII și IX); hemofilia A este definită de la o scădere a factorului VIII de sub 25%, iar hemofilia B de o scădere a factorului IX sub 1%.

i. Timpul Quick cercetează trombinoformarea (impropriu numit și "timp de protrombină", deoarece atunci când a fost descris nu se cunoșteau și ceilalți factori ai complexului protrombinic)

- este un *test global al sistemului extrinsec*; explorează factorii coagulării din calea extrinsecă (VII) și comună (factorii I, V și X)
- valori normale: 12-15 secunde
- crește în caz de deficit al factorilor I (fibrinogen), II (protrombina), V, VII, X, în deficit de vitamina K, tratamente cumarinice, boli hepatice (este și un test de explorare a funcției hepatice).

k. Indice de protrombină (indice Quick) exprimă raportarea timpului Quick al bolnavului la un timp martor, normal

- valori normale: 85-100%
- scade de asemenea în deficite ale factorilor complexului protrombinic: deficite congenitale sau câștigate (în

insuficiența hepatică, avitaminoza K, fibrinopenii/ fibrinopatii severe, administrare de anticoagulante, fibrinoliza primară, afecțiuni renale, leucemii, poliglobulii, trombocitemii, neoplazii)

l INR (International Normalized Ratio) este standardul internațional de supraveghere terapeutică a cumarinei (standardizat cu tromboplastină de referință a OMS), deoarece valoarea timpului Quick diferă în funcție de calitatea tromboplastinei folosită în diverse kituri. Ele au următoarea corespondență (tabel nr.12)

Tabel nr.12

<i>INR</i>	<i>timp Quick</i>
1	100%
1,5-2,5	30-50%
2-3	25-35%
3-4,5	15-25%

m. Testul Koller măsoară timpul Quick înainte și după administrare iv de vitamina K (10-20 mg)

- timpul Quick se normalizează în 24 de ore dacă era alungit datorită avitaminozei K
- timpul Quick rămâne alungit în caz de insuficiență hepatică

n. Timpul de trombină investighează fibrinoformarea

- valori normale: 15-20 secunde
- crește în hipo și afibrinogenemii, deficiența de inhibitori ai trombinei și polimerizarea fibrinei, după tratamente anticoagulante, precum și în hiperfibrinogenemii importante (excesul de substrat inhibă de asemenea activitatea trombinică)

o. Dozarea fibrinogenului plasmatic

- valori normale: 0,2-0,4 g%
- fibrinogenul influențează coagularea doar atunci când scade sub 0,05 g%; dozarea sa are semnificație doar în stările fibrinolitice patologice din neoplazii și boli hepatice sau în suspiciunea de hipo sau afibrinogenemie

- scade în hepatopatii severe, leucemii acute, coagulare intravasculară diseminată, fibrinoliza primară
- crește în infecții acute, reumatism articular acut, colagenoze, boala Hodgkin, leucemia mieloidă cronică, sarcoame, icter obstructiv, nefrite, postoperator.

III. Explorarea fibrinolizei

a. *Liza cheagului sanguin sau plasmatic*

- este în mod normal absentă cel puțin 10 ore de la recoltare
- în caz de liză spontană (hiperfibrinoliză) cheagul dispare în 1-2 ore.

b. *Liza cheagului de euglobuline* (von Kaula) este o metodă mai rapidă, ce se poate efectua și pe sânge heparinat

- valoare normală: 3 ore
- scade în fibrinoliza patologică, coagularea intravasculară diseminată.

c. *Dozarea produșilor de degradare ai fibrinei (PDF)*

- valori normale: $< 4 \mu\text{g/ml}$
- cresc mult în coagularea intravasculară diseminată, hiperfibrinoliză, terapie fibrinolitice.

d. *Prezența anticoagulanților în ser*

- cu valori crescute în lupusul eritematos diseminat, hemofilie.

e. *AT III (Antitrombina III)*

- este un inhibitor al coagulării, cofactor al heparinei
- valori normale: 0,14-0,39 g/l, sau 70-120%
- crește în caz de colestază, tratamente cumarinice, coagulare intravasculară diseminată, sindrom nefrotic, tromboză acută.

Pentru a realiza un diagnostic diferențial al diferitelor tipuri de sindroame hemoragice se poate recurge la următoarele teste (tabel nr.13)

Tabel nr. 13

<i>Test</i>	<i>Vasculopatii</i>	<i>Trombocitopenii/ Trombocitopatii</i>	<i>Coagulopatii</i>
Rezistența capilară (testul garoului)	Intens modificată	Modificată sau normală	Normală
Număr de trombocite	Normal	Normal (în trombocitopatii) sau scăzut (în trombocitopenii)	Normal
Timp de sângerare	Prelungit, uneori normal	Mărit	Normal
Timp de coagulare	Normal	Normal	Prelungit
Timp Quick	Normal	Normal	Prelungit (normal în carența de factor VIII, IX, XI, XII)
PTT	Normal	Normal	Prelungit (normal în carența de factor VII)
Fibrinogen	Normal	Normal	Normal sau scăzut
Retracția chegului	Normală	Modificată	Modificată
Aspect clinic	aspect necaracteristic, de obicei peteșii (hemoragii punctiforme), cu erupții cutanate și purpură (sângerări capilare pe suprafețe mici, mai ales ale extremităților inferioare)	- erupție peteșială - purpură - echimoze - sângerări la nivelul mucoaselor	- hematoame subcutanate și musculare - hemartroze (mai ales în forme severe)

Purpurele vasculare

Definiție: purpurele vasculare sunt cele mai frecvente sindroame hemoragice, fiind determinate de un deficit funcțional sau organic al peretelui vascular.

Nu există teste paraclinice definitorii pentru diagnostic, în afara cazurilor în care examenul anatomopatologic are aspecte caracteristice.

Din punct de vedere **etiologic** se descriu:

1. Forme constituționale- în general rare

- telangiectazia Rendu-Osler- este cea mai frecventă
- diselastoze: sindrom Marfan, sindrom Ehlers-Danlos, pseudoxantoma elasticum.

2. Forme dobândite

a. Cu mecanism imunologic:

- purpura Henoch-Schonlein- prototipul de purpură alergică
- purpura din colagenoze, purpure alergice medicamentoase, purpure prin autoimunizare eritocitară, purpura din crioglobulinemii sau din gamapatiile monoclonale (benigne sau maligne)

b. Cu mecanism nonimunologic:

- purpura indusă de o fragilitate capilară dobândită în cadrul unei afecțiuni generale: hepatopatii, diabet zaharat, hipertensiune arterială, insuficiență renală
- purpura determinată de atrofia structurilor elastice vasculare: purpura senilă, din sindromul Cushing, sau secundară corticoterapiei prelungite
- purpura indusă de creșterea permeabilității vasculare: scorbut
- purpura din creșterea izolată a fragilității capilare, fără context patologic: purpura simplex, purpura ortostatică
- purpura indusă de factori infecțioși
- purpura toxică, prin microembolii tumorale
- purpure de origine hormonală: hipertiroidie, hipercorticism

c. Cu mecanism mixt (imunologic și infecțios):

- de etiologie bacteriană: purpura Henoch-Schonlein, purpura Waterhouse-Friderichsen
- de etiologie virală: purpura din hepatita B, din mononucleoza infecțioasă sau din adenoviroze

**Telangiectazia hemoragică ereditară
(boala Rendu-Osler)**

Definiție: telangiectazia hemoragică ereditară este o afecțiune congenitală indusă de o distrofie capilară; diagnosticul se bazează pe caracterul ereditar, prezența telangiectaziilor și a hemoragiilor recurente.

Diagnostic clinic:

- boala se manifestă în două etape: o perioadă cu hemoragii ce se manifestă în adolescență prin epistaxisuri din ce în ce mai frecvente, iar apoi o fază de apariție a telangiectaziilor cutanate și mucoase spre vârsta de 20-30 de ani

- telangiectaziile (ce corespund unui mic ghem vascular, cu diametrul sub 3 mm) au aspectul unor pete roșu-purpurii, strict delimitate, plate sau ușor proeminente, ce se albesc la presiune și pot conflua formând mici tumori vasculare; sediul lor de elecție este la nivelul feței, pe buze, sublingual sau pe marginea limbii, la nivel gingival, pe pielea și pe fața internă a obrazilor, la nivelul mucoasei nazale; alte localizări sunt: vălul palatin, faringele, laringele, bronhiile, tractul gastrointestinal, genitourinar, creierul;

- la nivel pulmonar angioamele pot realiza fistule arterio-venoase, cu hemoptizii și infecții pulmonare recurente; hipoxia cronică se poate însoți de poliglobulie secundară, cianoză, hipocratism digital

- localizarea hemangioamelor la nivel hepatic și splenic se poate însoți de hepatosplenomegalie; localizările cerebrale se pot însoți de accidente hemoragice letale.

Diagnostic paraclinic:

- testele de hemostază și ale coagulării precum și proba Rumpell-Leede sunt normale

- anemie hipocromă feriprivă prin hemoragii mici și repetate (mai ales sub formă de epistaxis sau pierderi gastrointestinale, respiratorii, genitourinare)
- evidențierea fistulelor arteriovenoase sau a heman-gioamelor viscerale prin examen radiologic, ecografic.

Evoluția poate fi de lungă durată, cu supraviețuiri ce depășesc 70 de ani, decesul poate surveni și precoce printr-o hemoragie fulminantă sau prin complicațiile unei anemii refractare.

Diagnostic diferențial

- sclerodermia - sindromul CREST: calcinoză subcutanată, sindrom Raynaud, afectare esofagiană, sclerodactilie, telangiectazie

- boala Fabry- afecțiune a metabolismului glicolipidic, ce se însoțește la bolnavii de sex masculin de apariția unor leziuni nodulare de culoare închisă la nivel cutanat (mai ales periombilical, pe fese și scrot)

- boala Rendu-Osler- cu hemoragii gastrointestinale sau hemoptizii de cauză necunoscută.

Tratament

Tratament local:

- pentru epistaxis: acid epsilon-aminocaproic spray, tampoane de gelatină impregnate cu trombină, tamponare cu unguente (Dermatol); nu se realizează cauterizări, datorită riscului de perforație a septului nazal

- în hemoragii gastrointestinale severe: gastrectomie, microembolizări

- tratament chirurgical al telangiectaziilor limitate sau al fistulelor arteriovenoase.

Tratament general:

- administrare de hormoni sexuali cu rol de îngroșare a epiteliului

- doze mari de rutin sau vitamina C

- tratamentul anemiei severe cu masă eritrocitară, ulterior cu fier, acid folic, vitamina B12 injectată odată la 3 luni.

Purpure vasculare prin afectarea structurală a țesutului conjunctiv

Anomaliile structurale ale țesutului conjunctiv determină o fragilitate a peretelui vascular, cu apariția unor sângerări medii sau severe.

Boala Marfan este afecțiune ereditară a țesutului mezenchimal caracterizată prin hiperlaxitate ligamentară articulară, anomalii osoase (pectus excavatum, arahnodactilie), subluxație de cristalini, dilatare a aortei și pulmonarei, cu insuficiență aortică, prolaps de valvă mitrală.

Fragilitatea vasculară mărită permite apariția de hemoragii la cele mai mici traumatisme.

O metodă utilă de diagnostic este identificarea urinară de hidroxiprolină (substanță ce aparține țesutului mezenchimal).

Diagnosticul precoce permite prevenirea complicațiilor (de ex. supravegherea anevrismelor aortei, cu tendință la disecare) și sfatul genetic, afecțiunea transmițându-se ereditar.

Boala Ehlers-Danlos și osteogenesis imperfecta sunt boli în care este prezentă o anomalie a colagenului și posibil a elastinei ce induc fragilitate vasculară, cu hemoragii spontane sau la traumatisme minime.

Pseudoxanthoma elasticum este caracterizată printr-un defect al fibrelor elastice din arterele mici, cu hemoragii variate, dintre care cele mai grave (putând conduce la deces) sunt cele intracraniene sau gastrointestinale.

Purpura Henoch-Schonlein

Definiție: purpura Henoch-Schonlein, numită și purpură reumatoidă sau anafilactoidă, este o purpură vasculară secundară unui conflict imunologic cu punct de impact la nivelul endoteliului vascular. Ea este o vasculită a vaselor mici în care leziunea inițială este indusă de complexe imune ce conțin complement și IgA2.

Diagnostic clinic

Boala apare cel mai frecvent la copii și adolescenți, în antecedentele imediate ale cărora se descrie frecvent o infecție respiratorie, o faringită (cu streptococ betahemolitic), o alergie alimentară sau medicamentoasă (la chinină, salicilați, sulfamide, seruri, vaccinuri).

Tabloul clinic cuprinde caracteristic:

- manifestări cutanate: purpură simetrică, cu aspect maculopapulos (caracter palpabil, culoare roșie-vie) pe fețele de extensie ale membrilor, fese, rareori pe trunchi, față, mucoase; uneori leziuni de tip alergic (urticarie, edem Qiuncke, erupții eritematoase); pupura se accentuează sau apare în ortostatism

- manifestări articulare: durere (cu fenomene inflamatorii reduse sau absente), ce afectează una sau mai multe articulații (mai ales articulațiile mari ale membrilor și cele mici ale mâinilor, în general în mod simetric, fără caracter migrator)

- manifestări digestive: dureri (cu intensitate variabilă-mergând până la colică), cu sediu predominant periombilical, cu tablou de fals abdomen acut; grețuri, diaree, melenă, mai rar hematemeză; la copii între 1 și 14 ani aspectul de abdomen acut este cel mai frecvent și poate preceda celelalte fenomene ale bolii

- manifestări renale: sunt mai frecvente la adult, constând în proteinurie, hematurie, oligurie, edeme, creșteri tensionale-în contextul unei glomerulonefrite ce poate evolua uneori spre degradarea progresivă și ireversibilă a funcției renale; întotdeauna apariția glomerulonefritei este precedată de două dintre manifestările majore ale bolii (cutanate, articulare sau digestive).

Starea generală este influențată, bolnavii prezentând astenie importantă, cefalee și febră.

Asocierea sindromului cutanat cu cel articular constituie sindromul Schonlein, iar asocierea sindromului cutanat cu cel

abdominal reprezintă sindromul Henoch, în ambele variante putând apărea și afectarea renală.

Prezența unui număr de trei sau patru sindroame dintre cele descrise se reunește în sindromul Henoch-Schonlein.

Manifestările nervoase sunt rare, fiind expresia vasculitei cerebrale. Ele îmbracă expresii clinice ca: cefalee, tulburări de comportament, pareze tranzitorii, convulsii, afectare a nervului optic, polineuropatie periferică.

Boala evoluează în pusee de 8-10 zile, cu dispariție completă în 4-5 săptămâni, sau evoluând cu numeroase recăderi, pe parcursul mai multor ani.

Diagnostic paraclinic:

- prezența sindromului inflamator- creștere a VSH, leucocitoză cu eozinofilie sau neutrofilie, scădere a complementului seric

- creșterea titrului ASLO în 30% din cazuri

- proteinurie, hematurie, prezența de cilindri eritrocitari și granuloși

- proba garoului pozitivă

- timp de sângerare normal sau moderat prelungit

- complexe imune circulante și IgA serice crescute.

Diagnosticul pozitiv se stabilește pe baza prezenței a minimum două dintre următoarele criterii de diagnostic ARA:

- vârsta la debut mai mică de 20 de ani

- purpură cu caracter palpabil

- durere abdominală de tip acut

- modificări histologice vasculare caracteristice (infiltrate granulocitare în pereții vaselor mici)

- glomerulonefrită mezangială cu depozite de IgA sau glomerulonefrită focală și segmentară cu depozite de IgA.

Diagnostic diferențial cu:

1. Purpura trombocitopenică: manifestată prin trombocitopenie, purpură cu aspect macular, de culoare roșu-închis, ce se însoțește de echimoze și hemoragii mucoase.

2. Purpura hiperimunoglobulinemică Waldenstrom cu aspect clinic asemănător, dar cu creștere importantă a IgG (50-60%).

Tratament

- în majoritatea cazurilor, care au în mod spontan evoluție benignă, se indică doar repaos la pat și regim alimentar lipsit de factori ce ar putea declanșa reacții alergice
- asanarea eventualelor focare infecțioase
- trofice vasculare: vitamina C, PP
- transfuzii în caz de hemoragii digestive
- corticoizi- ce diminuează rapid fenomenele cutanate, articulare, abdominale și se indică mai ales în formele severe, prelungite
- imunosupresoare (Azathioprin)- eficiență mai mică
- în caz de afectare renală moderată nu este necesar tratament specific, dar în prezența sindromului nefritic sau nefrotic este necesară puncție biopsie renală și inițierea tratamentului corticoid sau citostatic pentru leziuni de tip glomerulonefrită mezangiocapilară sau de tip glomerulonefrită rapid progresivă.

Alte purpure vasculare

1. *Purpurele din colagenoze* pot însoți lupusul eritematos sistemic, poliarterita nodoasă, dermatomiozita, poliartrita reumatoidă și beneficiază de tratamentul bolii de bază.

2. *Purpurele hiperglobulinemice* pot însoți mielomul multiplu, boala Waldenstrom, crioglobulinemia mixtă tip I (monoclonală) sau tip II (policlonală).

Aspectul clinic este polimorf, de tip purpură palpabilă, livedo reticularis, urticarie. Deseori apar episoade succesive de erupție peteșială la nivelul membrelor inferioare, după care poate să persiste timp de 3-5 ani o pigmentare brună la nivelul gambelor. Se pot asocia hemoragii retiniene, polinevrită senzitivo-motorie, leziuni necrotice tegumentare..

Manifestările clinice sunt deosebit de severe în cazul interferenței proteinelor anormale cu procesele de adeziune și agregare trombocitară, precum și cu etapa de polimerizare a fibrinei, caz în care la terapia bolii de bază se asociază plasmafereza.

3. Purpura alergice medicamentoase sunt purpura vasculare determinate de reacția inflamatorie a vaselor mici inițiată de un mecanism imunologic.

Aspectul clinic este de erupție maculo-papuloasă hemoragică, uneori pruriginoasă, cu caractere de rash urticarian,

Dintre medicamentele incriminate: aspirina, allopurinol, aminofenazona, arsenicale, atropina, barbiturice, cloramfenicol, clorotiazida, clorpropamida, cumarinice, substanțele iodate, indometacina, isoniazida, meprobamat, metilicina, metildopa, nifedipina, estrogenii, penicilina, fenacetina, procaina, chinina, chinidina, rezerpina, sulfonamide, tetraciclina, tolbutamida.

De obicei manifestările clinice sunt spontan regresive la oprirea administrării și nu impun măsuri speciale.

Purpura ce însoțește unele afecțiuni generale (hepatopatii, diabet zaharat, hipertensiune arterială, insuficiență renală), indusă de o creștere a fragilității capilare, se manifestă în forma sa cea mai simplă ca o erupție de tip peteșial.

Purpura determinate de creșterea izolată a fragilității capilare

1. Purpura senilă este determinată de o atrofie a țesutului conjunctiv din peretele vascular și pierdere a collagenului, elastinei și celulelor grase din derm odată cu înaintarea în vârstă. Se manifestă ca leziuni echimotice ce apar în mod spontan sau la traumatisme minime, mai ales la nivelul membrelor superioare, gât, față (spre exemplu "semnul ochelarilor" ce apare la baza nasului). Aceste leziuni devin cu timpul maronii și persistă ca pete brune.

2. Purpura simplex se manifestă ca o purpură tegumentară ce apare mai ales la femei premenstrual.

3. *Purpura otostatică* - apare de asemenea mai ales la persoane vârstnice.

4. *Purpura mecanică* - apare după contracții musculare intense, efort de tuse, vărsături.

5. *Purpura cașectică* - este indusă de un deficit complex de vitamine, în special de vitamina C.

6. *Tratamentele prelungite cu corticoizi*, prin creșterea catabolismului proteic, se pot însoți de o purpură vasculară cu dispoziție în special la nivelul trunchiului și extremităților, indusă de atrofia și posibila ruptură a peretelui vascular (spontană sau la traumatisme minime).

7. *Avitaminoza C (scorbut)* este indusă de un defect marcat în sinteza collagenului, vitamina C fiind necesară sintezei de hidroxiprolină, cu rol esențial în structura collagenului. Pentru diagnostic este foarte importantă anamneza ce relevă un consum redus de crudități.

Se manifestă clinic ca o erupție peteșială cu sediu perifolicular, mai ales la nivelul brațelor și al membrilor inferioare, însoțită de hiperkeratoză cutanată, tumefiere dureroasă a gingiilor cu gingivoragii, hemoragii în țesutul subcutanat și hematoame musculare. Deseori la copii pot apare hemoragii la nivelul periostului. Alte semne ale avitaminozei C sunt astenia marcată, tendința la infecții, predispoziție marcată pentru carii dentare. La testul garoului se obține un răspuns intens pozitiv. Hemograma arată o anemie macrocitară moderată (prin deficit de acid folic), trombocitopenie.

Adiministarea de vitamina C 1 g/zi permite o remisiune rapidă și spectaculoasă.

Purpure induse de o agresiune mixtă (imunologică și infecțioasă)

În acest tip de purpure leziunea primitivă este la nivelul celulei endoteliale și este produsă de acțiunea complexelor imune circulante (induse de prezența unor antigene bacteriene sau virale). Unii agenți patogeni, de exemplu rickettsiile, se pot multiplica în celulele endoteliale, lezându-le și permițând astfel diapedeza hematiilor înspre derm.

1. Purpura infecțioase bacteriene

a. **Sindromul Waterhouse-Friderichsen** apare în septicemii cu germeni gram-negativi (meningococ), cu evoluție supraacută, caracterizându-se prin:

- echimoze întinse și confluențe, la nivelul membrelor, asociate cu peteșii ce alternează cu bule hemoragice
- insuficiență suprarenală acută (prin hemoragii și embolii microbiene în glandele suprarenale)
- se poate asocia o scădere moderată, pasageră, a numărului de trombocite, ce poate precipita purpura cu caractere specifice de trombocitopenie.

b. **Purpura fulminans Henoch** însoțește mai ales infecțiile streptococice, prezentând hemoragii difuze pe mucoase și tegumente, instalate în decurs de 1-2 zile.

2. **Purpura infecțioase virale** pot însoți hepatita cronică activă postvirală B (ce evoluează ca o vasculită prin complexe imune, uneori fulminantă), mononucleoza infecțioasă, adenovirozele.

Tratamentul purpurelor vasculare

- eliminarea factorilor etiologici, atunci când este cazul și este posibil: alimente sau medicamente alergizante, focare de infecție, deficite nutriționale etc.
- medicamente ce cresc rezistența peretelui vascular: vitamina C, P, dobesilatul de calciu (Doxium)
- corticoterapie în formele grave, evolutive, recidivante.

Purpura trombocitară

Purpura trombocitară este indusă de un deficit cantitativ (trombocitopenie circulantă sub $50.000/\text{mm}^3$) sau calitativ al plachetelor.

Trombocitele periferice sunt celule anucleate, cu un diametru de 2-3 μm , ce participă la hemostaza primară prin formarea trombusului alb, plachetar.

În mod normal numărul lor este cuprins între 150.000 și 450.000/ mm^3 , iar durata de viață între 9 și 12 zile (medie 10

zile), dar putându-se consuma în procesul de hemostază și în 1-4 ore de la apariția în sânge.

Clasificarea purpurelor trombocitare:

A. Trombocitopenii: centrale și periferice

B. Trombocitopatii: constituționale și dobândite.

A. Trombocitopeniile sunt definite de scăderea numărului de trombocite sub $100.000/\text{mm}^3$ și pot fi de cauză:

1. **Centrală**- determinate de un deficit de producere:

- a. *Scădere a numărului de megacariocite în măduvă osoasă*
 - congenitale: trombocitopenia ciclică, pancitopenia Fanconi, trombocitopenia autosomal recesivă, rubeola congenitală
 - infiltrarea medulară prin procese patologice: leucemii, limfoame, tezurismoze, afecțiuni granulomatoase, mielom multiplu, metastaze carcinomatoase
 - aplazia medulară idiopatică sau secundară (expunere la radiații, metale grele, insecticide, alcool, unii aditivi alimentari, medicamente, virusuri).

b. *Trombocitopoeză inefficientă*, cu număr normal sau crescut de megacariocite, în:

- boli ereditare: sindrom May-Hegglin, sindrom Wiscot-Aldrich, trombocitopenia autosomal dominantă
- anemii megaloblastice: deficit de vitamina B12 și acid folic
- sindroame mielodisplazice.

2. **Periferică**- distrucție excesivă sau consum crescut de trombocite în periferie:

a. *Purpură trombocitopenică idiopatică*

b. *Purpure trombocitopenice secundare:*

- purpură neonatală alloimună
- toxice: exogene (alcool, medicamente), endogene (uremie, tireotoxicoză)
- infecțioase: bacteriene (septicemii), virale (rujeolă, rubeolă, parotidită epidemică, herpes, hepatită)

- mecanice: arsuri grave, operații pe cord deschis cu circulație extracorporală
- imunologice: posttransfuzionale, în lupusul eritematos diseminat, ca reacție la medicamente, infecții
- ictere hemolitice dobândite: purpura trombotică trombocitopenică
- sindroame de consum: hemangiomul cavernos, coagularea intravasculară diseminată

3. **Prin sechestrare intrasplenică:** hipersplenismul - cel mai frecvent prin splenomegalie congestivă, infiltrativă, tromboze și stenoze ale venei splenice, colagenoze.

A.I. Trombocitopenii centrale

Sunt trombocitopenii pure, sau asociate cu anemie și/sau leucopenie.

I. Trombocitopenii izolate se diagnostichează prin:

- medulogramă- ce evidențiază un număr normal sau scăzut de megacariocite, ce pot prezenta anomalii morfologice
- măsurare directă a producției plachetare (cu radioizotopi)
- măsurarea duratei de viață a trombocitelor- care este normală

1. **Trombocitopenii congenitale** asociate cu alte malformații : osoase, cardiace, renale- au prognostic grav, cu supraviețuiri reduse

2. **Sindromul May-Hegglin**

- trombocitopenie între 30.000-150.000/mm³, cu plachete gigante
- prezența de corpi Dohle în polinuclearele neutrofile
- în măduvă: megacariocite în număr normal, dar cu modificări morfologice
- evoluție favorabilă.

3. **Sindromul Aldrich-Wiscott** caracterizat prin: trombocitopenie < 50.000/mm³, sindrom infecțios, modificări

cutanate eczematiforme; în evoluție se poate însoți de apariția unor tumori maligne.

II. Trombocitopenii asociate

1. Infiltrarea medulară cu procese proliferative:

- leucemii acute, leucemii cronice (în leucemia limfatică cronică se asociază și un proces imunologic)
- limfoame maligne hodgkiniene și nehodgkiniene, în care trombocitopenia apare ca o complicație finală
- osteomielifibroza, TBC, sarcoidoza, tezurismoze, metastaze carcinomatoase
- tratamentul este cel al bolii de bază, iar în lipsa rezultatului se poate recurge la splenectomie

2. Aplazia medulară idiopatică sau secundară: expunere la agenți fizici, chimici, medicamente.

A. II. Trombocitopenii periferice

Purpura trombocitopenică idiopatică este o boală autoimună indusă de complexe imune circulante, caracterizată prin:

- trombocitopenie $< 100.000/\text{mm}^3$, fără o cauză evidentă
- scurtare a duratei de viață a trombocitelor (până la 1-2 zile) datorită prezenței de autoanticorpi antitrombocitari (de tip IgG), cu distrucție mărită la nivel splenic sau la nivel splenic și hepatic
- hemoragii cutaneo-mucoase și viscerale
- în măduva osoasă: număr normal sau crescut de megacariocite
- evoluție acută sau cronică (în funcție de vârsta la debut, de tabloul clinic și de răspunsul la tratament).

Purpura trombocitopenică acută

Reprezintă ~ 1/3 dintre cazurile de purpură trombocitopenică.

Diagnostic

Context epidemiologic: boala este mai frecventă la copii și tineri, care au deseori în antecedente o infecție acută virală a căilor respiratorii superioare. Virusurile ce ar putea fi implicate sunt virusul gripal, rubeolic, Epstein-Barr. Această formă de trombocitopenie se poate manifesta și ca o complicație în sindromul de imunodeficiență dobândită, în hepatita virală, sau în toxoplasmoza acută.

Debut brusc prin:

- sângerări cutanate (echimoze, peteșii) ce pot afecta orice regiune, dar mai ales membrele inferioare
- epistaxis, gingivoragii, bule hemoragice în cavitatea bucală, hematurie, sângerări gastrointestinale, genitale, oculare, meningeale, cerebrale
- nu există adenopatie, eventual rareori splenomegalie minoră, nu se constată hemartoze sau hematoame intramusculare.

Diagnostic hematologic:

- trombocitopenie severă $< 50.000/\text{mm}^3$, ce poate ajunge până la dispariția completă a plachetelor pe frotiul periferic
- uneori este posibilă dezvoltarea unei anemii acute posthemoragice
- crește timpul de sângerare (mai ales la valori în jur de $20.000/\text{mm}^3$), testul garoului este pozitiv și este modificată retracția cheagului
- în măduva osoasă: un număr normal sau crescut de megacariocite, dar inhibitate în maturare (megacariocitograma deviată la stânga, cu predominanța formelor bazofile, imature și scădere a formelor trombocitogene).

Evoluția este spontan autolimitată în majoritatea cazurilor, cu vindecare în decurs de 6 săptămâni-6 luni. Excepțional se poate produce deces, mai ales la adulți, printr-o hemoragie intracraniană. Dacă semnele de boală persistă peste 6 luni, se consideră evoluție spre forma cronică (în ~ 1/5 cazuri).

Tratament

- supravegherea copiilor, cu igienă riguroasă a tegumentelor și mucoaselor; periaj dentar cu periuță moale de 2-3 ori zilnic, pentru a îndepărta cheagurile de sânge care sunt un bun mediu de cultură pentru germeii din cavitatea bucală; spălături bucale cu bicarbonat de sodiu, badijonaj cu soluție de stamicin

- corticoizi: prednison 2 mg/kgc/zi, se indică doar în formele severe

- transfuzii de masă trombocitară- indicate de asemenea în forme grave (cu efect paleativ de scurtă durată, întrucât trombocitele gazdei vor fi și ele distruse și epurate relativ rapid)

- plasmafereza se indică în caz de risc pentru hemoragii cerebrale

- în extremis se poate recurge la splenectomie, după vaccinare antipneumococică, mai ales la copii, care păstrează totuși un risc de septicemie postoperatorie.

Purpura trombocitopenică idiopatică cronică (Boala Werlhoff)

Reprezintă ~ 2/3 dintre cazurile de purpură trombocitopenică.

Diagnostic

Apare în special la adulții tineri (până la 30 ani, dar uneori și peste 45 ani), de sex feminin (în raport de 3:1).

Debutează insidios, fără anamneză de infecție recentă, prin manifestări hemoragice mai puțin importante decât în forma acută:

- purpură cutanată- peteșii, echimoze spontane, cu o durată de evoluție mai mare decât la omul sănătos

- epistaxis, gingivoragii mici și repetate, rareori bule hemoragice în regiunea jugală

- pot surveni oricare dintre hemoragiile prezente în forma acută, dar mai rar (mai ales sub formă de hematurie, menoragii, sângerări gastrointestinale)

- hemoragie intracraniană- foarte rară

- absența splenomegaliei (prezența ei infirmă diagnosticul), a hematoamelor musculare și hemartrozelor.

Hematologic:

- trombocitopenie cu valori de $50.000-80.000/\text{mm}^3$ (în pusee sub $20.000/\text{mm}^3$), fără o etiologie evidentă

- anemie moderată, secundară hemoragiilor cronice, cu reticulocite crescute

- timp de sângerare prelungit, testul garoului pozitiv, retracția cheagului întârziată sau absentă, consum scăzut de protrombină

- în măduva osoasă: număr crescut de megacariocite tinere, de 4-8 ori mai mult decât valoarea normală; megacariocitele sunt mari, dar fără atipii; puncția sternală permite eliminarea diagnosticului de anemie aplastică, infiltrarea medulară de tip leucemic, limfomatos, mielomatos, sau metastatic

- scurtarea duratei de viață a plachetelor, decelabilă radioizotopic

- prezența de anticorpi antitrombocitari, ce pot fi detectați în plasmă sau pe suprafața plachetelor; ei sunt anticorpi antiglicoproteine, care accelerează epurarea de către celulele sistemului monocit-macrofag, în special la nivelul splinei; autoanticorpii ar acționa și asupra megacariocitelor, datorită unei structuri antigenice comune

- pe măsură ce boala evoluează de mai mult timp, sechestrarea (care a fost inițial splenică) devine predominant hepatică.

Evoluția bolii este mai puțin favorabilă decât în forma acută, neexistând decât foarte rar posibilitatea remisiunilor spontane.

Tratamentul trebuie stabilit în funcție de vârsta pacientului, boli asociate și severitate a bolii.

1. *Corticoterapia* se începe cu 1 mg/kgc/zi, ce permite remisiuni parțiale în 50 din cazuri în decurs de 6 săptămâni-3 luni (numărul de trombocite crește la 100.000-150.000/mm³ și dispar manifestările hemoragice).

Corticoizii acționează prin suprimarea activității fagocitare macrofagice, scădere a sintezei de autoanticorpi și a aderenței lor la trombocite, stimulare a producției medulare de plachete, diminuare a fragilității capilare.

În situația menținerii unei trombocitopenii moderate (40.000-60.000/mm³), se menține doza de 20-30 mg timp de 6 luni. Dar dacă după 2-3 săptămâni de terapie se poate obține o ameliorare doar folosind doze mari de cortizon, se recurge la splenectomie sau imunosupresoare.

2. *Splenectomia* se indică în cazurile rezistente la corticoterapie, în special dacă se poate demonstra captarea mărită intrasplenică.

Postoperator numărul de trombocite se normalizează și poate rămâne ca atare, sau după un număr de ani se poate produce recăderea bolii. Dacă după splenectomie se menține o trombocitopenie moderată, se poate relua administrarea de cortizon în doză medie de 10-20 mg/zi, timp îndelungat, sub supraveghere continuă.

3. *Imunosupresoarele* se indică în cazurile rezistente la corticoizi, dacă splenectomia este temporizată sau refuzată de către bolnav:

a. Imuran (azathioprină) cu administrare de 3 mg/kgc/zi, minim 3 luni, sub controlul leucogramei; în caz de eșec se renunță la acest citostatic, iar în caz de răspuns favorabil se continuă cu o doză de întreținere de 1 mg/kgc/zi

b. Vinblastin sau vincristină (singure sau în asociere la schema anterioară) în perfuzii săptămânale, timp de 4 săptămâni

c. Ciclofosfoamida se administrează oral în doză de 50-200 mg/zi, timp de 2 luni, sau 600 mg iv la 2 săptămâni.

4. *Danazolul* (androgen de sinteză) poate fi folosit ca o alternativă pentru cazurile rezistente, în doză de 400-800 mg/zi. Se utilizează de preferință în formele cronice, la femei în vârstă.

5. *Gamaglobulina* administrată intravenos în doză mare permite blocarea temporară a sistemului monocit-macrofag.

Sub tratament corect evoluția poate fi:

- favorabilă, eventual cu persistența unei ușoare trombocitopenii, dar cu hemoragii minime
- cronică, cu reapariție periodică a elementelor peteșiale.

Purpure trombocitopenice autoimune secundare

1. **Purpure trombocitopenice de cauză infecțioasă** sunt induse de agresiunea plachetară directă, în cursul unor viroze ca hepatita epidemică, mononucleoza infecțioasă; evoluează spre normalizare spontană în 2-4 săptămâni.

Sunt posibile manifestări de trombocitopenie acută și după infecții ale căilor respiratorii superioare (cu streptococ betahemolitic), febră tifoidă, scarlatină, tuberculoză.

În infecția cu HIV este posibilă apariția de trombocitopenii: fie ca simptom inițial al bolii, fie ca manifestare a sindromului de imunodeficiență cu evoluție rapidă; virusul HIV modifică maturarea megacariocitară și procesul de fragmentare cu formare de trombocite; tratament : Zidovudine 200 mg la 6 ore.

2. Purpure trombocitopenice imunologice

a) **Purpura alloimună neonatală** este determinată de o incompatibilitate maternofetală (trecere transplacentară a anticorpilor antiplachetari ai mamei îndreptați împotriva antigenelor trombocitare fetale – alloimunizare). Imediat după naștere nou-născutul dezvoltă un sindrom hemoragipar (peteșii, echimoze, hematoame), asociat unei trombocitopenii <

35.000/mm³. Manifestările sunt mai severe la nașterile ulterioare, la care nou-născuții pot prezenta leziuni neurologice grave.

b) Purpura posttransfuzională

Este o formă rară de purpură, ce poate surveni la câteva zile după o transfuzie de sânge integral sau de masă trombocitară, datorită formării de anticorpi îndreptați împotriva unui antigen plachetar ce este prezent la 98% din populație (Ag Pl A1). Tratamentul cu corticoizi poate oferi ameliorări, sau este necesară recurgerea la plasmafereză sau exsanguinotransfuzie.

c) Purpura trombocitopenică medicamentoasă este o formă de purpură care a depășit ca frecvență purpura trombocitopenică idiopatică.

Medicamentele cel mai frecvent incriminate sunt: fenilbutazona, aspirina, rifampicina, heparina, sulfamide, chinidina.

Ca posibile mecanisme în producerea acestui tip de trombocitopenie se descriu: prin anticorpi dependenți de haptenă, prin anticorpi antimedicament, prin anticorpi anticomplex medicament-proteină, prin complexe imune, prin anticorpi anti GP IIb/IIIa. De obicei pacientul este sensibilizat cu ocazia primei expunerii la medicament, iar la reexpunere se constată scăderea brutală a numărului de trombocite, cu posibila apariție de manifestări hemoragice severe.

De regulă suprimarea administrării permite normalizare clinică și hematologică.

d) Purpura trombotică trombocitopenică (sindromul Moschowitz sau microangiopatia trombotică) este o boală cu mecanism imun, caracterizată prin afectarea difuză a microcirculației, de cauză necunoscută, în care este incriminat un răspuns imun anormal la diferite antigene (cu depunere de complexe imune în arteriole și capilare, formare de trombi hialini și obstrucție consecutivă în toate țesuturile).

Apare mai frecvent la sexul feminin, cu vârste medii de 38-39 ani. În antecedentele bolnavilor se menționează în 30% prezența unei infecții respiratorii, de asemenea infecții cu meningococ, mycoplasme, virus Cocksackie, intervenții chirurgicale, consumul de anticoncepționale orale, antibiotice, sarcina.

Diagnosticul clinic se bazează pe febră, icter, sindrom hemoragipar cu caracter de purpură trombocitopenică: peteșii, echimoze, hemoragii retiniene, hematurie, hemoragii digestive, hemoptizii, metroragii. Sunt posibile manifestări neurologice variate și fugace: cefalee, vertije, convulsii, confuzie, semne de focar: hemiplegie, afazie, pareză facială.

Insuficiența renală se poate instala precoce în evoluție. Sunt posibile infarcte viscerale, tromboflebite, endocardită, miocardită. În evoluție poate îmbrăca aspect de coagulare intravasculară diseminată.

Diagnostic paraclinic: trombocitopenie $< 50.000/\text{mm}^3$, leucocitoză, anemie hemolitică microangiopatică cu fragmente de eritrocite (schistocite), hematii în coif, eritroblaști, numeroase reticulocite. Testul Coombs este negativ.

Se constată creșterea LDH și a bilirubinei serice, la examenul urinii: hematurie, proteinurie.

Evoluție: spre deces în câteva zile, săptămâni sau ani.

Tratament: se indică următoarele soluții terapeutice, eventual combinate: corticoizi în doze mari (prednison 150-500 mg/zi), splenectomie, dextran 70- care ar inhiba funcția plachetelor.

B. Trombocitopatii

Definiție: trombocitopatiile sunt sindroame hemoragice determinate de modificări calitative plachetare caracterizate prin:

- modificări morfologice trombocitare: anizoplachetoză (cu dimensiuni variabile- mici sau megacariocite), dismorfii

plachetare, forme trombocitare involutive (cu granulații reduse sau absente)

- alungire a timpului de sângerare, testul garoului pozitiv.

I. Trombocitopatii constituționale

Trombastenia Glanzman este determinată de numeroase anomalii funcționale plachetare (mai ales deficit de ADP) care duc la alterarea agregării și adezivității. Se însoțește de apariția precoce a sângerărilor (din primele 6 luni), iar ca tratament paleativ se poate recurge la transfuzii de sânge.

Boala von Willebrand este caracterizată de scăderea adezivității plachetare și un deficit al factorului antihemofilic VIII, având ca expresie clinică hemoragii ce apar în prima copilărie. Pe lângă tratamentul substitutiv cu sânge proaspăt, plasmă sau fracțiuni concentrate, se poate recurge la doze mari de corticoizi.

II. Trombocitopatii dobândite

Trombocitopatii induse de un deficit de eliberare a factorului 3 plachetar pot apare în: limfoame, sindroame mieloproliferative, mielom multiplu, unele hepatopatii, perfuzie cu dextran.

Trombocitopatii induse de o tulburare a adezivității plachetare pot fi asociate cu: sindrom nefrotic, insuficiență renală, sindroame mieloproliferative, mielom multiplu, macroglobulinemii, lupus eritematos sistemic, anemii refractare, hepatopatii.

Trombocitopatii medicamentoase

Numeroase medicamente pot interfera cu funcția plachetară, prin:

- inhibarea eliberării factorului 3 plachetar: aspirina, indometacina, amidopirina, paracetamolul, fenilbutazona, procaina, xilocaina, clorpromazina, prometazina, imipramina

- inhibarea agregării plachetare: aspirina, dipiridamol, prostaciclina, teofilina, cofeina, ibuprofen, indometacin, naproxen, fenilbutazona, sulfpirazona

- inhibarea adezivității plachetare: aspirina, clofibrat, dextran, inhibitori de monoaminoxidază, rezerpina, antibiotice de tip penicilinic, unele cefalosporine, nitrofurantoin.

Coagulopatii

Definiție: coagulopatiile sunt sindroame hemoragipare determinate de anomalii ale coagulării, împărțite în mod convențional în :

1. Defecte congenitale ale unuia dintre factorii coagulării (VIII, IX): hemofilii.

2. Defecte dobândite ale unor factori ai coagulării (II, VII, IX, X) secundare tratamentului cu anticoagulante, deficitului de vitamina K, sau afecțiunilor hepatice.

Hemofilia

Definiție: hemofilia este cea mai frecventă dintre coagulopatii, transmisă ereditar, printr-o genă anormală legată de cromosomul X, ce induce un deficit de factor VIII (hemofilia A) sau de factor IX (hemofilia B).

Boala se transmite gonosomal recesiv, prin intermediul mamei aparent sănătoase, exprimându-se la copiii de sex masculin sub forma unui deficit al tromboplastinogenezei, cu hemoragii importante la traumatisme minime.

Boala are o incidență redusă, de aproximativ 1/10.000 de nou-născuți de sex masculin pentru hemofilia A și de 1/100.000 pentru hemofilia B.

Hemofilia A este produsă de o anomalie a genei ce codifică sinteza factorului VIII, situată pe brațul lung al cromozomului X, anomalie caracterizată prin diferite defecte în secvența nucleotidelor. Factorul VIII (globulina antihemofilică A) este sintetizată la nivel hepatic și circulă sub forma unui complex, legată de un transportor proteic care este factorul

von Willebrand. El intervine în procesul coagulării accelerând activarea factorului X de către factorul IX activat.

Factorul VIII este inactivat de către proteina C (activată de trombină) în prezența proteinei S, fiind foarte susceptibil la proteoliză, pentru care este numit și factorul labil al coagulării. Factorul IX este de asemenea sintetizat în ficat, având un caracter mai stabil decât factorul VIII. El este activat de către factorul VIIa în complex cu factorul tisular, sau de către factorul XIa.

În hemofilie se descrie:

- o diminuare cantitativă a sintezei de factori antihemofilici, cu manifestări clinice proporționale cu gravitatea deficitului
- o alterare calitativă a sintezei de factori VIII sau IX, cu formare de structuri anormale, inactive, cu manifestări clinice dependente de severitatea tipului de mutație.

Expresia bolii apare doar la sexul masculin (XY) deoarece la femeile heterozigote cromozomul normal X poate asigura o producție suficientă de factor antihemofilic. Femeile cu un cromozom X afectat nu fac boala, dar o transmit descendenților (la 50% dintre băieți) și transmit de asemenea tara genetică (la 50% dintre fete).

La 30% dintre bolnavii cu hemofile A s-a demonstrat lipsa de antecedente heredocolaterale, la care boala ar fi determinată de apariția unor mutații spontane intrauterine. S-au descris de asemenea unele forme rare de hemofilii dobândite determinate de apariția de anticorpi anti-factor X.

Diagnostic clinic

În 75% din cazuri, bolnavii de sex masculin prezintă antecedente heredocolaterale de hemoragii pe linie maternă. Tendința la sângerări apare în primele luni de viață, fiind mai evidentă atunci când copiii încep să meargă și sunt supuși riscului de traumatisme, după care formează hematoame voluminoase, precum și la căderea dinților de lapte.

Hemoragiile sunt de obicei provocate de traumatisme minime (sau pot fi chiar spontane în formele severe), sunt excesiv de mari în raport cu sângerarea la o persoană sănătoasă, nu au tendința la oprire spontană și se pot relua imediat după căderea cheagului.

Dintre aspectele clinice :

a. hemoragii externe- gingivoragii, epistaxis, plăgi tăiate (ce pot avea caracter fulminant

b. hemoragii interne

- exteriorizate- ca hemoptizii, hematurie, hematemeză, melenă

- neexteriorizate - echimoze, hematoame intraviscerale (retrofaringiene, laringiene, în peretele intestinal, în mezenter, intracerebrale, retroorbitare), subperiostale (cu aspect pseudotumoral la nivelul epifizei), intracavitate (hemoperitoneu, hemopericard, hemotorax, hemartroze).

Cele mai frecvente și caracteristice manifestări sunt:

a. Hematoamele (cutanate, intramusculare, retroperitoneale) se pot constitui în câteva ore sau zile de la traumatism:

- o formă de mare gravitate este hematumul de psoas, declanșat de manevra de împingere a unor greutateți

- când hematoamele sunt foarte voluminoase pot determina compresie venoasă (pseudotromboflebită), necroză musculară sau afectare ischemică nervoasă; compresia exercitată de hematoamele retroperitoneale poate induce neuropatie femurală

- hematoamele pot evolua uneori spre calcificare, îmbrăcând un aspect pseudotumoral.

b. Hemartrozele

- pot surveni spontan sau la traumatisme minime

- afectează articulațiile mari (genunchi, coate, glezne, umeri).

Investigații paraclinice

- timp de sângerare, timp Quick, număr de trombocite sunt normale

- scăderea consumului de protrombină
- caracteristic: prelungire a timpului global de coagulare (timp Howell) peste 5-11 minute (până la ore); corecție după incubare cu plasmă normală, ce indică un deficit al factorilor coagulării
- stabilirea tipului de hemofilie: testul de generare a tromboplastinei permite diferențiere între hemofilia de tip A – ce are modificat testul plasmatic și hemofilia de tip B – ce are modificat testul seric
- confirmare: determinare specifică a activității coagulante a factorului VIII, ce permite și o apreciere a severității; pentru hemostaza normală este necesară o activitate de 25% a factorului VIII
- în cazul antecedentelor semnificative, diagnosticul de hemofilie de tip A se poate realiza prenatal prin analiza ADN fetal sau a sângelui fetal.

Forme clinice de boală

1. **Forma severă**, în care este prezentă doar 1% din activitatea factorului VIII. Cele mai frecvente manifestări clinice sunt hemartrozele (cu apariție deseori spontană) și hematoamele.

2. **Forma medie**, în care este prezentă o concentrație medie de 1-5% a factorului VIII. Deseori în această formă antecedentele heredocolaterale sunt absente și este necesară o anamneză amănunțită pentru diagnostic. Ea este diagnosticată de obicei tardiv, după vârsta de 10 ani, iar manifestările clinice sunt ușoare, dominate de hemoragii postextracție dentară, postoperatorii sau ale țesuturilor moi.

3. **Forma ușoară**, cu o concentrație de 5-25% a factorului VIII, este depistată de multe ori fortuit, datorită hemoragiilor masive secundare unor traumatisme minime, sau în decursul intervențiilor chirurgicale.

Înainte de orice tratament substitutiv se practică de asemenea unele *teste complementare*: se determină grupa

sanguină ABO și Rh, se cercetează anticorpii antifactori hemofilici, se efectuează teste serologice pentru: hepatită, HIV.

Complicații

1. Artropatia hemofilică - este o complicație a hemartrozelor recidivante ale articulațiilor mobile ce declanșează inflamația sinovialei, distrucția progresivă a cartilajelor și suprafețelor articulare, fibroză articulară cu anchiloză, deformări locale, impotență funcțională prin blocajul articulației într-o poziție vicioasă; secundar se poate produce atrofia maselor musculare adiacente.

2. Sindroame pseudotumorale, uneori cu caracter compressiv, determinate de hematoame ignorate ce evoluează spre fibroză sau calcificări.

3. Hemoragii cerebrale sau cerebromeningee, chiar în lipsa unui traumatism craniocerebral.

4. Hemoragie masivă orofaringiană sau hematom retrofaringien, cu asfixie consecutivă.

5. Cecitate secundară unui hematom retroorbital.

Diagnostic diferențial

1. Al diatezei hemoragice

a. Sindroame hemoragice de origine vasculară: testul garoului pozitiv.

b. Sindroame hemoragice de origine trombocitară: alungirea timpului de sângerare.

c. Parahemofilii: indice Quick modificat.

d. Purpura fibrinolică: scădere disproporționată a fibrinogenului față de număr de trombocite, timp Quick și timp de activare parțială a tromboplastinei- aproximativ normale.

e. Boala von Willebrand: afectează ambele sexe, nu produc hemartroze, au timp de sângerare alungit.

2. Al unor complicații:

a. Abdomenul acut- cu hematomul retroperitoneal, hematomul mușchilor dreپți abdominali

b. Apendicita acută- cu hematomul de psoas

c. Tumori abdominale- cu hematoamele retroperitoneale vechi, organizate fibros.

Tratament

I. Profilactic

1. Profilaxie primară

- sfat genetic (riscul apariției bolii fiind de 50% dintre băieții mamelor afectate)
- în cazul descoperirii unui nou caz, este necesară o anchetă familială pentru a depista toate cazurile și femeile purtătoare de anomalie genetică; o femeie dintr-o familie de hemofilici poate fi purtătoare certă sau posibilă; depistarea stării de purtător la femeile din familii cu hemofilie se realizează printr-o reacție de analiză a ADN (fragmentare urmată de analiză cromatografică), sau prin reacția polimerazei (polymerase chain reaction-PCR) ce permite amplificarea genomului ADN și depistarea genei anormale
- diagnosticul prenatal precoce al bolii la gravidele purtătoare de tară, prin analiza biopsiei din vilozitățile corionului folosind reacția PCR.

2. Profilaxie secundară

- cunoaștere a bolii și a riscurilor sale de către bolnav, pentru a evita traumatismele și alte manevre cu risc de sângerări, orientare profesională
- instruire și supraveghere permanentă a bolnavilor de către servicii specializate, purtarea unor cărți speciale de identitate ce atestă diagnosticul și menționează măsurile de urgență în caz de accidente hemoragice
- evitare a medicamentelor ce modifică funcția trombocitară și pot agrava sângerările (în primul rând aspirina)
- se interzic punctiile toracice, abdominale, pericardice, injecțiile intramusculare;
- se pot efectua injecții subcutanate sau intravenoase cu precauții speciale (compresiune locală de minim 10 minute, pansament compresiv prelungit 1-2 zile)

- se impune vaccinare împotriva virusurilor hepatice A și B
- supraveghere de către specialistul hematolog a intervențiilor chirurgicale (inclusiv extracții dentare).

Dacă se recurge la manevre sângerânde indispensabile se consideră următoarele precauții:

- pentru intervenții stomatologice minime se aplică local fibrină-gel și spălături bucale cu inhibitori de fibrină
- pentru intervenții de mică chirurgie sau intervenții stomatologice majore (inclusiv extracții) se recurge la hemostaza chirurgicală (sutura plăgii), cu administrare preoperatorie timp de 3 zile de factor VIII, eventual de desmopresină (analog al lisin-vasopresinei ce crește concentrația de factor von Willebrand și de factor VIII-C) și EAC (acid ε-aminocaproic) 4-6 g de 4 ori/zi (antifibrinolic ce inhibă activatorul tisular al plasminogenului, eliberat în cursul extracției dentare)
- pentru endoscopii, puncții biopsii hepatice sau intervenții chirurgicale se administrează de asemenea profilactic factor VIII, în doză și ritm proporționale cu severitatea manevrei; în caz de lipsă a factorului VIII se recurge la plasmă proaspătă (dar în doze mari, ce ridică un risc de supraîncărcare volemică), sau crioprecipitat pre și postoperator (în doză care să ridice concentrația plasmatică a factorului VIII peste 50%) și la EAC postoperator (pentru stabilizarea cheagului).

II. Curativ

Se va institui cât mai prompt, din primele 12 ore, pentru a evita sechelele grave ale hemoragiilor intraarticulare sau intramusculare. Preparatele standard folosite sunt:

1. **Preparate integrale** - care se folosesc de regulă în urgențe, când se suspicionează o diateză hemoragică, dar nu se poate efectua diagnosticul de certitudine de laborator, sau nu sunt disponibile preparate cu specificitate crescută.

a. Sânge proaspăt integral- indicat în special în hemoragii mucoase și în caz de anemie severă

b. Plasmă integrală proaspătă (globulina antihemofilică se găsește doar în plasmă, fiind absentă în ser) sau plasmă integrală congelată

c. Plasmă antihemofilică liofilizată, în care este păstrată aproape integral activitatea factorului VIII.

De obicei se administrează 12-20 ml plasmă/kgc/zi (în funcție de severitatea hemoragiilor), timp de 2-4 zile, scăzând apoi progresiv, în raport de evoluția clinică și de timpul de consum a protrombinei.

Aceste preparate (în special sângele integral) aduc un aport volemic excesiv, de aceea se preferă produsele îmbogățite:

2. *Preparate cu un conținut ridicat de factor VIII:*

- crioprecipitat congelat: 5 UI/ml
- concentrat de factor VIII cu puritate intermediară: 20-30 UI/ml
- concentrate de factor VIII izogrupate
- concentrate de factor VIII cu înaltă puritate, obținute prin cromatografie cu schimbători de ioni și inactivare virală, prin imunopurificare sau inginerie genetică.

Calculul administrărilor se face ținând seama de următoarele:

- 600 unități de globulină antihemofilică sunt conținute în 1 flacon de crioprecipitat de 100 ml sau în 600 ml plasmă proaspătă

- numărul de unități de globulină antihemofilică administrate zilnic este $G \times C \times 40$ (G = greutate corporală, C = concentrația de globulină antihemofilică dorită, exprimată în procente).

Acest nivel dorit al concentrației de globulină antihemofilică depinde de sediul hemoragiei: intraarticular și în țesuturi moi: 10-20%; extracții dentare: 30%; hematoame, hemartroze în articulațiile mari: 50%; hematemeză, melenă: 25-50%; hematurie: 50-100%; retroperitoneal, hemoragii cu

risc vital, hemoragii cerebrale, înainte de intervenții chirurgicale majore: 100%.

Tratamentul substitutiv trebuie început cât mai precoce, caracterul de urgență fiind cu atât mai mare cu cât: hemoragiile sunt mai severe, nivelul de globulină antihemofilică este mai mic, iar nivelul la care se urmărește să se ajungă este mai mare.

Dintre *complicațiile tratamentului substitutiv*:

1. Infecțioase: hepatita B sau C, sindromul de imunodeficiență. Pentru profilaxia acestora este necesară vaccinarea împotriva virusului B și o supraveghere la 6 luni în ceea ce privește virusul HIV și virusul hepatitic C. Sinteza de factor antihemofilic prin inginerie genetică și folosirea sa de rutină în viitor va permite excluderea acestor riscuri.

2. Imun alergice: formare de alloanticorpi antiglobulină antihemofilică (de tip IgG, a căror prezență va fi cercetată la minim 3 luni după perfuzia cu factor VIII), pentru care se recurge la

- îndepărtare a anticorpilor sau dimunare a efectului lor prin: plasmafereză, imunabsorbție pe proteina A, ciclofosamidă, imunoglobulină, administrarea unei doze mari de factor VIII (40-80 UI/kgc x 2/zi, până la o doză totală de 45.000-90.000 UI) ce permite o neutralizare a anticorpilor, dacă aceștia au titruri moderate
- substituție cu preparate speciale în caz de hemoragie: factor VIII porcin (în cazul unei concentrații reduse de anticorpi), factor VIII uman recombinant, fracțiuni coagulante activate ce au rol de activare a coagulării sub nivelul factorilor VIII și IX..

Posibilitatea tratamentului la domiciliu a pacienților hemofilici cu preparate bogate în factor VIII (autotransfuzii supravegheate, de 2-4 ori/an) permite un grad crescut de independență a acestor bolnavi.

III. Terapia adjuvantă

1. Corticoterapia:

a. doze moderate de prednison oral, în cure scurte de 4-6 săptămâni, sau hemisuccinat de hidrocortizon 100-300 mg/zi previn formarea de anticorpi antifactor VIII

b. doze mari de prednison (1-1,5 mg/kgc/zi) se pot administra pentru 8 zile, după care se reduce progresiv- în caz de hemartroză (pentru prevenirea anchilozelor articulare), cu sistare din momentul în care articulația a devenit funcțională; se asociază și în hematurii, având rolul de a normaliza permeabilitatea membranară.

2. Agenții antifibrinolitici

a. Acidul epsilon-amino-caproic (EAC) inhibă activatorul tisular al plasminogenului (ce împiedică formarea cheagului și favorizează extinderea hemoragiilor); administrarea sa (orală sau intravenoasă) ar permite formarea de cheaguri mai puțin susceptibile la fibrinoliză.

Se indică :

- profilactic la pacienții supuși unei extracții dentare, în doză de 4 g de 4 ori/zi, continuând 3-4 zile postextracție
- în hemoragii bucale, epistaxis, sau alte tipuri de hemoragii (cu excepția hematuriei) în doză de 40 mg/kgc de 4 ori/zi, iv sau oral.

b. Acidul tranexamic- indicat în special în hemoragii urinare și digestive, în doză de 500 mg de 3 ori/zi, timp de 10 zile.

3. *Antibioterapie* se indică în special în epistaxis, sângerări bucale, hemoragii urinare și digestive, plăgi cu risc ridicat de suprainfecție.

4. *Desmopresina* este un analog sintetic al vasopresinei, care crește nivelul globulinei antihemofilice și a factorului von Willebrand, folosit în profilaxia sau tratamentul hemoragiilor la pacienții cu scădere moderată a factorului VIII. Se administrează în doză de 0,4 μg/kgc, în scurte perfuzii (de 30 minute).

IV. Abordări terapeutice particulare în funcție de sediu

1. Plăgile accidentale sau operatorii beneficiază de hemostaza locală, cu aplicații de trombină, în pansamente compresive din vată și tifon, sau cu burete din fibrină.

2. În caz de extracții dentare, plăgi labiogingivale se recurge la:

- profilactic- administrare de EAC înaintea extracțiilor dentare
- aplicații locale de Gelaspon, administrare de preparate conținând factor VIII (20-40 UI/kgc/zi, timp de 2 zile), protecție cu antibiotice.

3. Pentru hemartroze se menține inițial repaos la pat timp de 4-5 zile, cu articulația în poziție funcțională (membrul superior în ușoară flexie, cel inferior în extensie), se aplică pungă cu gheață, pansament compresiv.

Se administrează globulină antihemofilică (piv 20-40 UI/kgc/zi 5 zile, apoi 20 UI/kgc la 2-3 zile timp de 4 săptămâni), antialgice, prednison în doze mari, cu scădere progresivă. După câteva zile se pot efectua masaj; mobilizare cu prudență.

Nu se efectuează puncție articulară decât în mod excepțional, în caz de hemartroze voluminoase, după ce nivelul de globulină antihemofilică ajunge la un nivel de minim 50%. Se va recurge la tratament recuperator sau ortopedic în caz de instalare a sechelelor.

4. Pentru hematurie se indică repaos, cură de diureză, antiseptice urinare, substituție cu globulină antihemofilică, antifibrinolitice (acid tranexamic).

Hemofilia B (Boala Christmas) este caracterizată prin deficitul de factor IX (cu scădere a nivelului acestui factor sub 1% din valoarea normală).

Boala Christmas reprezintă 20% din totalul cazurilor de hemofilie, fiind diagnosticată la 1 din 100.000 de nou-născuți de sex masculin.

Diagnosticul clinic și biologic este similar cu cel al hemofiliei A, cu următoarele diferențe terapeutice: întrucât factorul IX nu este distrus prin conservare, fiind prezent și în ser, se pot folosi plasma și sângele (proaspete sau conservate), cu administrare doar într-o singură priză zilnică (durata de viață a factorului IX fiind mai lungă decât cea a factorului VIII, care necesită de preferință administrare la 12 ore).

Un preparat de elecție în hemofilia B este produsul concentrat PPBS (complex protrombinic concentrat- ce conține factorii II, VII, IX, X); acesta prezintă o activitate de 20 ori mai mare a factorului IX decât plasma (la un același volum), dar predispune și la complicații (infecțioase, trombotice, coagulare intravasculară diseminată).

Concentratul de factor IX de înaltă puritate este de preferat atunci când sunt necesare concentrații mari de factor IX, sau în caz de tratamente prelungite.

În prezența anticorpilor anti-factor IX se indică administrarea de fracțiuni coagulante activate, care activează procesul coagulării în aval de factorii VIII și IX.

Sindromul Von Willebrand

Factorul Von Willebrand este o glicoproteină plasmatică ce favorizează adeziunea trombocitelor la zona subendotelială a vasului și este purtătorul plasmatic pentru factorul VIII.

Sindromul Von Willebrand este considerat cel mai frecvent sindrom hemoragipar ereditar, constând în deficitul complexului molecular factor VII- factor Von Willebrand.

Diagnostic clinic: apariție de sângerări spontane la nivelul mucoaselor, mai rar la nivelul tegumentelor. Prin caracterul repetat al hemoragiilor, se poate instala deseori o anemie feriprivă. Traumatismele minore (de exemplu erupții dentare) pot determina, ca și în hemofilie, hemoragii severe. Nu se descriu hemartroze (ca în cazul hemofiliilor).

Diagnostic paraclinic:

- alungirea timpului de sângerare (care o diferențiază de hemofilie)
- scăderea concentrației plasmatice a factorului Von Willebrand.
- lipsa agregării trombocitare în prezența ristocetinei
- diminuarea activității coagulante a factorului VIII
- TPT normal, timp Quick normal

Prin teste speciale se pot diferenția mai multe forme de boală: Tip I, II A, B, C și III

Tratament:

- *crioprecipitat* (bogat în factor Von Willebrand) administrat pre, intra și post operator
- *Desmopresin*- crește nivelul plasmatic de factori Von Willebrand și se indică mai ales în tipul I de boală.

Deficiența dobândită a factorilor de coagulare

Coagulopatiile dobândite sunt mai frecvente decât cele congenitale, și se caracterizează printr-un deficit multiplu al factorilor de coagulare.

I. Deficite ale complexului protrombinic

Protrombina este sintetizată la nivel hepatic, în prezența vitaminei K, de aceea cele mai multe hipoprotrombinemii câștigate apar în tulburările metabolismului vitaminei K și în bolile hepatice.

1. Deficiența vitaminei K

Vitamina K este o vitamină liposolubilă ce acționează ca un cofactor în carboxilarea acidului glutamic din proteinele complexului protrombinic.

Cauzele principale ale deficitului de vitamină K sunt:

- aportul insuficient: administrarea prelungită de antibiotice pe cale orală (ce modifică flora intestinală), nutriția parenterală

- resorbția defectuoasă: icter obstructiv (absența sărurilor biliare necesare absorbției vitaminei K), sindroame de malabsorbție
- tulburări de utilizare: boli hepato-celulare
- administrarea de antagoniști ai vitaminei K (anticoagulante cumarinice, salicilați).

Evidențierea în laborator a deficitului de vitamină K se realizează prin:

- modificarea timpului de protrombină
- modificarea timpului parțial de tromboplastină (dacă deficitul este sever)

Hemoragiile apar de obicei la o valoare a indicelui Quick < 10 % și se manifestă mai ales ca epistaxis, hemoptizii, hemoragii digestive, purpură cutanată.

Tratamentul

Sindroamele hemoragice severe, determinate de deficitul vitaminei K beneficiază de: sânge proaspăt integral, plasmă proaspătă, administrarea intravenoasă de vitamina K

2. Afecțiunile hepatice pot induce hemoragii prin:

- deficitul factorilor coagulării dependenți de vitamina K (factorul II, VII, IX, X)
- deficitul factorului V, al fibrinogenului, factorului XIII, plasminogenului, α_1 antiplasminei, scăderea sintezei proteinei C, a proteinei S și a ATIII (ducând la o stare de hipercoagulabilitate ce favorizează CID).

Sindroamele hemoragice din afecțiunile hepatice se tratează cu:

- plasmă proaspătă (ce conține toți factorii de coagulare)
- crioprecipitat (ce implică riscul de infectare cu HIV și cu virusul hepatitei)
- preparat concentrat de fibrinogen (în caz de hipofibrinogenemie)
- vitamina K parenteral.

II. Coagularea intravasculară diseminată (CID)

Definiție: reprezintă o afectare complexă a hemostazei caracterizată prin activarea generalizată, exagerată și accelerată a procesului de coagulare, ce are drept consecință: o producere extensivă de trombi la nivelul întregii microcirculații, un hiperconsum de factori hemostatici (coagulopatie de consum) și activarea marcată a fazei de fibrinoliză.

Etiopatogenie

Printre numeroase afecțiuni ce se pot complica cu CID, enumerăm:

- sindroame obstetricale: dezlipire de placentă, embolie amniotică, făt mort reținut intrauterin, avort prin ser hiperton, eclampsie
- neoplazii: adenocarcinom (pulmonar, prostatic, gastric, pancreatic), tumori
- carcinoide diseminate, leucemia acută promielocitară, mielomonocitară
- hemoglobinuria paroxistică nocturnă, purpura trombotică trombocitopenică și forma sa localizată: sindromul hemolitic uremic
- septicemii mai ales cu germeni gram-negativi, meningococ, streptococ, stafilococ, arbovirusuri, virusul rubeolic, variolic
- distrucții tisulare, post traumatice, din arsuri sau plăgi întinse, hemoliza intravasculară acută, embolia grăsoasă, embolia pulmonară masivă
- intervențiile chirurgicale prelungite (mai ales pulmonare, cardiace, prostatice, pancreatice, uterine), vasculite
- șocul cardiogen, hemoragic, anafilactic, caloric
- circulația extracorporeală, rejetul de transplant
- coma hepatică, pancreatita acută hemoragică

- glomerulonefrita acută și cronică, insuficiența renală acută, decompensarea acută din insuficiența respiratorie cronică
- boli inflamatorii cronice: boala Crohn, colita ulcerasă, sarcoidoza
- hemangiomul cavernos gigant, hipertensiunea arterială malignă
- intoxicația cu acid acetic, nicotină, arsenic, rare: malarie, Kala Azar, histioplasmatoză.

Indiferent de cauza declanșatoare, se produce o activare a factorului XII, urmată de declanșarea cascadei enzimatice a coagulării, și formarea extinsă de microtrombi în circulație (*faza inițială, de activare*).

În etapa următoare numită *faza precoce de consum*, prin consumul mărit de factori hemostatici, se produce o hipercoagulabilitate (coagulopatie de consum).

În *faza a treia sau de fibrinoriză reactivă*, se produce liza trombilor formați, cu eliberare în circulație de produși de degradare ai fibrinei (PDF), care vor fi epurați de sistemul monocit- macrofag și de fluxul sangvin.

Prin depășirea sistemului monocit- macrofag sau continuarea deversării excesive de PDF, aceștia apar în exces în microcirculație.

Prin inhibarea polimerizării monomerilor pe fibrină, PDF oferă condițiile de activare în continuare a factorului XII și perpetuarea procesului de coagulare și fibrinoliză. Se produce și o captare a plachetelor în rețeaua de fibrină, cu trombocitopenie consecutivă, iar trombocitele restante din circulație sunt degranulate excesiv și devin incompetente funcțional.

În consecință apare o succesiune de procese activate consecutiv: inițial coagulare cu tromboze și ischemie, apoi fibrinoliză și trombocitopenie cu hemoragii difuze.

Intervenția paralelă a sistemului kininic poate induce suplimentar activarea căii intrinseci a coagulării, precum și

creșterea permeabilității vasculare cu hipertensiune arterială consecutivă până la șoc.

Diagnostic clinic

1. Evidențierea cauzei declanșatoare
2. Tromboze cu obstrucție extinsă în teritoriul microvascular, cu manifestări ischemice:

- ischemie cutanată ce poate evolua până la gangrenă
- insuficiența renală acută, insuficiență respiratorie acută (sindrom de "detresă" respiratorie), insuficiență cardiacă
- insuficiență hepatică, suprarenală, pancreatită acută, ulcerații gastro-intestinale
- ischemie cerebrală cu semne de focar, convulsii, comă, tromboze ale membrelor.

3. Hemoragii difuze cu diverse localizări și cu intensitate proporțională cu severitatea CID:

- cutanate: peteșii, echimoze, bule hemoragice, hematoame masive, necroze hemoragice
- epistaxis, gingivoragii, ulcerații gastro-intestinale cu hemoragie digestivă
- hematurie, menometroragie, hemoptizii, hemoragii intracraniene, sângerări importante ale plăgilor și punctiilor arteriale și venoase

4. Scăderea tensiunii arteriale, cu evoluție spre șoc în absența tratamentului.

Diagnostic paraclinic

În sângele periferic:

- anemie hemolitică microangiopatică (cu schizocite, fragmente eritrocitare, hematii în coif, reticulocitoză), trombocitopenie $<100.000/\text{mm}^3$, prezența unui exces de trombocite tinere (macro și megalotrombocite)
- alungirea timpului de sângerare (TS), creșterea timpului Quick (indice Quick $<50\%$ și a timpului de tromboplastină parțial activat (TPT), alungirea timpului

de trombină (TT) prin scăderea fibrinogenului sau prezența PDF

- scăderea concentrației plasmatice a fibrinogenului $<2g\%$ (valoare semnificativă mai ales când scade $<1,6g\%$)
- prezența în exces a PDF în ser și urină, evidențiată prin teste imunologice sau teste de paracoagulare (test de gelificare cu etanol și test de precipitare cu sulfat de protamină)
- scăderea AT III, creștere a D-dimerilor și a fibrinopeptidului A.

Diagnostic de severitate

1. *Forma acută:* indusă în special de șoc, complicații obstetricale și are manifestările clinice și diagnosticul de laborator prezentate anterior.

2. *Forma subacută* este determinată în special de neoplazii, anevrism aortic și are manifestări clinice induse de tromboze arteriale, venoase. Ca particularitate: valoare posibil normală a fibrinogenului.

3. *Forma cronică* apare mai ales în hemangioame gigante, ciroză hepatică, tromboză de venă portă sau splenică, poliglobulii. Manifestările hemoragice pot fi ușoare sau pot chiar lipsi (prin menținerea balanței dintre coagulare și fibrinoliză. Elemente de diagnostic pozitiv: trombocitopenie, TQ, TPT, TT, fibrinogen pot fi normale, sunt prezenți PDF, cresc D-dimerii, fibrinopeptidul A

Diagnostic diferențial

1. Fibrinoliza primară este foarte rară, instalată cu o brutalitate extremă, în absența unei boli de bază și care evoluează cu hemoragii deosebit de severe. Are ca particularități:

- numărul de trombocite este normal
- timpul de liză a euglobulinelor (testul Von Kalle) este scăzut sub 30 minute

- PDF mult crescuți, teste de paracoagulare în general negative.

2. Insuficiența hepatică severă este asemănătoare prin prezența sindromului hemoragic, creșterea TQ și a TPT, scăderea fibrinogenului și a numărului de trombocite. Se deosebește prin următoarele valori normale: ale PDF, ale testelor de paracoagulare, a timpului de liză a euglobulinei.

Tratamentul vizează:

- corectarea cauzei, în măsura în care este posibil (tratamentul șocului, al infecției, rezolvare a sindroamelor obstetricale, combatere a factorilor favorizanți: acidoza, hipoxia, tulburările hidroelectrolitice)

- stoparea hemoragiilor și a procesului trombotic prin restabilirea hemostazei normale

- eliminarea trombilor formați.

Tratamentul fiecărui caz se individualizează în funcție de cauza sindromului, vârsta și tarele asociate, severitatea sindromului hemoragic sau trombotic.

I. Pentru stoparea procesului trombogen se folosește:

1. *Heparina*, a cărei administrare este controversată, deși prin acțiunea sa de activare specifică a AT III cu inhibarea trombinei și plasminei, ea înlătură practic suportul enzimatic al coagulării și fibrinolizei. Se administrează ca:

- heparină sodică, 1 mg/kgc în bolus urmat de piv cu 10 mg/h, sau discontinuu 5000 UI/h

- heparina calcică în doză de 100 UI/kgc la 4-6 ore sc.

În caz de trombocitopenie severă doza va fi redusă cu 25-50%.

Răspunsul pozitiv la tratament este indicat de stoparea hemoragiilor, tendința de normalizare a numărului de trombocite, reticulocitelor și a fibrinogenului și dispariția PDF.

Contraindicațiile heparinoterapiei: hemoragiile cerebrale, insuficiența hepatică severă, alergiile la heparină. Heparina calcică presupune un risc mai mic de hemoragie.

După unii autori se poate administra profilactic heparină în caz de avort septic, șoc, politraumatisme.

2. *Concentratul de ATIII* se administrează (singur sau în asociere cu heparina) în piv în doză de 1500 UI la 8-12 ore, în situațiile în care ATIII este mult scăzută.

II. Ca *tratament substitutiv* se indică în special produse ce nu conțin fibrinogen, deoarece acesta poate agrava suplimentar procesul trombogen: masă trombocitară, plasmă proaspătă concentrată sau sânge proaspăt de 48 ore (ce conține f VIII), crioprecipitat.

Dacă testele biologice se normalizează dar hemoragiile continuă, substituția factorilor deficitari se realizează prin piv cu sânge integral sau plasmă.

Dacă testele biologice și nivelul ATIII nu s-au normalizat, se preferă administrarea de concentrate eritrocitare sau plachetare, ATIII sau soluții macromoleculare.

III. În caz de fibrinoliză excesivă, cu scădere a plasminogenului și creștere a plasminei, se indică administrarea de *acid ε amino-caproic* (EAC) 4-6 g/zi, timp de 48 ore.

Administrarea fibrinoliticelelor se realizează cu multă prudență, doar în etapa a IIIa, de fibrinoliză reactivă, deoarece în etapa a II a fibrinoliza are rol de protecție și trebuie cruțată. Administrarea de EAC este periculoasă dacă anterior nu s-a administrat heparină pentru rezolvarea microtrombozelor.

Eficiența administrării sale se exprimă prin oprirea sângerărilor.

În caz de CID cronică (compensată) este de obicei suficient tratamentul cauzal, eventual asociat cu antiagregante plachetare, iar lipsa de răspuns impune heparinoterapie prelungită.

Bibliografie selectivă

1. Ambăruș V. Cordul anemic cronic. Ed.Cermi, Iași, 1999.
2. Anderson KC, Kyle RA, Berenson JR, Dalton WS. Recent Advances in the Biology and Treatment of Multiple Myeloma. Education Programme of the American Society of Hematology. 1998, 63-88.
3. Balan M. Curs de semiologie și patologie medicală, Iași, 1987.
4. Bates B. A Guide to Physical Examination and History Taking, Fifth Edition, JP Lippincott Company, Philadelphia, 1991.
5. Bick RL. Acquired Platelet Function Defects. Hematological Oncology, C I N Am 1992,6,1203-1226.
6. Bick RL. Thrombosis and Thrombophilia: Diagnostic and Management. Hematological Oncology, Clinics of N Am 2003,17, 1-342.
7. Bordessoules P. Splenomegalie. Orientation diagnostique.Revue du praticien 1998,48,1575-1580.
8. Bruckner II. Semiologie medicală, Ed Medicală, București, 2002.
9. Casadeval N, Croisille L. Erithroblastopenie et autres anemies centrales auto-immunes, Revue du praticien 2001,51,1547-1551.
10. Copelan EA, McGuire EA. The Biology and Treatement of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. Blood 1995, 85,5,1151-1168.
11. Davies DM. Textbook of Adverse Drug Reactions. Oxford University Press, Oxford, 1991.
12. Dănăilă C. Hematologie generală, Ed Cermi, 2004.
13. Dănăilă C. Hematologie oncologică, Ed. Cermi, 2004.
14. Degas L, Linch DC, Lowenberg B. Textbook of Malignant Haematology, Lartin Dunitz Ltd, 1999, 635-684.

15. Diehl V, Mauch P, Connors JM. Hodgkin's Lymphoma. The American Society of Hematology Education Program Book. Hematology 1999, 270-289.
16. Diehl V, Stein H, Hummel M, Zollinger R, Connors JM. Hodgkin's Lymphoma: Biology and Treatment Strategies for Primary, Refractory and Relapsed Disease. The American Society of Hematology Education Program Book. Hematology 2003, 225-247.
17. Dorobăț Gh., Dorobăț Carmen Mihaela. ARDS adult respiratory distress syndrome: plămânul de șoc. Ed. Tehnopress, Iași, 2003.
18. Dreyfus B. Hematologie, Medicine-Science, Paris, Flammarion, 1992.
19. Faguet GB. Chronic Lymphocytic Leukemia: An Updated Review. J Clin Oncol, 1994, 12, 9, 1974-1990.
20. Garban F, Sotto JJ. Splenomegalie. Orientation Diagnostique. Revue du praticien 2001, 51, 2131-2136.
21. Gavrilescu CM, Mungiu OC. Farmacoepidemiologie, Ed. Polirom, 2002.
22. Hanganu E. Diatezele hemoragice: Clinica Medicală - CI Negoită, Ed. Didactică și Pedagogică, București 1995, 660-681.
23. Hoelzer D, Thiel E, Löffler H. Prognostic Factors in a Multicenter Study for Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. Blood, 1998, 71, 1, 123-131.
24. Heaney ML, Golde DW. Myelodysplasia. New Engl J Med, 1999, 340, 21, 1649-1660.
25. Hurjui I. Medicul familiei, Ed. Moldova Iași, 2004.
26. Johnson PRE, Liu Zin JA. Acute Myeloid Leukemia in the Elderly: Biology and Treatment. Br J Hematol. 1993, 83, 1-6.
27. Kantarjian HM, Hoelzer D, Larson RA. Advances in The Treatment of Adult Acute Lymphocytic Leukemia. Hematology/Oncology Clinics of North America. 2000, 14, 6.
28. Larson RA, Stock W, Hoelzer DF, Kantarjian H. Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. Education Program of the American Society of Hematology. 1998, 44-62.

29. Luca V., Dorobăț Carmen Mihaela, Dorobăț Gh. Terapie intensivă în bolile infecțioase severe. Ediția a II-a, Ed. Tehnopress, Iași, 2003.
30. Lungu I, Stanciu C. Semiologie și propedeutică medicală vol 2. Litografia IMF Iași, 1985.
31. Mazza JJ. Manual of Clinical Hematology, second edition, Little Brown and Co, 1995.
32. Mungiu OC. Elemente de farmacologie fundamentală, UMF Iași, 1995.
33. McMillan R. Autoantibodies and Antigens in Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura. Seminars in Hematology 2000, 37,3.
34. Nabhan C, Kwaan HC. Current Concepts in the Diagnostic and Management of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Hematol Oncol Clin Amer 2003, 17, 177-199.
35. Negoită CI. Clinică Medicală, Ed Didactică și Pedagogică București, 1995.
36. O'Brien SM, Blijlevens NMA, Makfouz TH, Anaissie EJ. Infections in Patients with Hematological Cancer: Recent Developments. The American Society of Hematology Education Program Book. Hematology 2003, 438-472.
37. Page R. Principles of chemotherapy. Cancer Management: A Multidisciplinary Approach, the Sixth Edition, PRR Melville New Zork, 2002.
38. Pandeale GI. Semiologie Medicală, vol.1,2, UMF Iași, 1994.
39. Pandeale GI. Semiologie Medicală, vol 1,2 Iași, Cantes, 2001.
40. Petrovanu R. Medicina Internă: probleme de diagnostic și tratament în activitatea medicului de familie. Institutul European, Iași, 2000.
41. Popescu DM. Hematologie clinică, Ed.Medicală, București, 2003.
42. Rodack BF. Diagnostic Hematology, Ed WB Saunders Company, 1995.

43. Rochaut H. Anemies hemolitiques auto-immunes. La Revue du praticien 2001, 51, 1534-1541.
44. Sinițchi G. Medicină Internă ambulator adulți: scheme de diagnostic și tratament vol 1,2, Iași, Helios 1998.
45. Stanciu C. Semiologie medicală de bază vol 1, 2, Junimea, Iași, 1989/1991.
46. Stanciu C. Curs de semiologie medicală Litografia IMF, Iași, 1990.
47. Stanciu C. A Guide to Clinical Examination, Editura Gr.T.Popa UMF Iași, 2002.
48. Șerban V, Ioniță H. Bazele medicinei interne, vol 4: Hematologie clinică, Litografia UMF, Timișoara, 2002.
49. Teffleri A. Therapeutic Approaches in Myelofibrosis with Myeloid Metaplasia. Education Program of the American Society of Hematology. 1997,171-176.
50. Ungureanu G, Covic M. Terapeutică Medicală, Ed Polirom, Iași, 2000.
51. Urzică D, Ghiuru R. Implicații hematologice în sarcină. Ed.Junimea, Iași, 2001.
52. Zittoun R. Traitement de la leucémie aigue myeloblastiques. Nouv Rev Fr Hematol 1993, 35, 161-169.
53. Warrel RP, De The H, Wang ZY, Degos L. Acute Promyelocytic Leukemia. N Engl J Med. 1993, 329,3,177-189.
54. Wintrobe's Clinical Hematology vol 1,2 Philadelphia, Lippincot Williams and Wilkins, 2004.

BCU IAS/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

14491 05

ISBN 973-7906-67-5